

**Disaccharide als Ausgangsverbindungen
für ungesättigte *N*- und *O*-Heterocyclen
mit industriellem Anwendungsprofil**

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung
des akademischen Grades eines
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur Stephan Rapp
aus Bensheim

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. Lichtenthaler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.J. Lindner
Tag der Einreichung:	04.11.2002
Tag der mündlichen Prüfung:	16.12.2002

Darmstadt 2002

D 17

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. LICHTENTHALER am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt in der Zeit von Mai 1999 bis Juli 2002 durchgeführt.

Mein Dank gilt all jenen, die mich im Verlauf meiner Dissertation unterstützt haben:
Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. LICHTENTHALER für die interessante Aufgabenstellung und die stets freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und für die mir übertragene Verantwortung als wissenschaftlicher Assistent; allen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe – insbesondere Frau Dr. E. Wagner und den Herrn Dr. E. CUNY, Dr. A. BRUST, Dr. A. VLACH, Dr. S. PETERS und Dipl. Ing. M. SUESSNER - für das freundschaftliche Arbeitsklima, die Hilfsbereitschaft und die fachlichen Diskussionen.

Besonderer Dank gebührt meinen ELTERN, für ihre stete Ermutigung und Unterstützung in allen Phasen meines Studiums.

Tagungsbeiträge:

„Hydrophilic imidazoles, pyrazoles, pyrazines, and pyridines from sugars“

Cuny*, E.; Brust, A.; Rapp, S.; Lichtenthaler, F.W. Oral and Poster Presentation at the *20th Int. Carbohydr. Symp.*, Hamburg/Germany, August **2000**; Abstract D-021.

„Practical Conversion of Sugars into *N*-Heterocycles with Hydrophilic Side Chain or Copmplete Sugar Residue”

Cuny*, E.; Rapp, S.; Brust A.; Lichtenthaler, F.W. Poster Presentation at the *21th Int. Carbohydr. Symp.*, Cairns/Australia, Juli **2002**; Abstract TP-117.

„Practical Conversion of Sugars into *N*-Heterocycles with Hydrophilic Side Chain or Copmplete Sugar Residue”

Rapp*, S; Cuny, E.; Lichtenthaler, F.W. Oral and Poster Presentation at the *5th Summer School on Green Chemistry*, Venice/Italy, September **2002**; Abstract P-42.

Erläuterungen und Abkürzungen:

Im Text fett gedruckte Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnahmen verwendet. Hochgestellte Zahlen verweisen auf die Literaturzitate. Die vor dem linken Textrand aufgeführten Zahlen verweisen auf die im experimentellen Teil aufgeführten Versuche.

Folgende Abkürzungen werden im Text sowie in den Formelbildern verwendet:

Abb.	Abbildung	liq.	flüssig
Ac	Acetyl	<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
Bn	Benzyl	Me	Methyl
COSY	Correlated Spectroscopy	MeCN	Acetonitril
δ	chemische Verschiebung in ppm	MeOH	Methanol
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	NMR	Nuclear Magnetic
DMS	Dimethylsulfid		Resonance
DMSO	Dimethylsulfoxid	NOESY	Nuclear Overhauser
Et	Ethyl		enhancement spectroscopy
FD	Felddesorption	Py	Pyridin
Gal	D-Galactosyl	Raumtemp.	Raumtemperatur
Glc	D-Glucosyl	Temp.	Temperatur
GMF	5(α -D-Glucosyloxymethyl)furfural	Tab.	Tabelle
HMF	5-Hydroxymethyl-furfural	THF	Tetrahydrofuran
AcOH	Essigsäure	TOCSY	Total correlation
i. Vak.	im Vakuum		spectroscopy
Lit.	Literatur		

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung und Problemstellung.....	1
1. Zur Situation „Nachwachsender Rohstoffe“	2
2. Kohlenhydrate als Rohstoffquelle in der chemischen Industrie.....	3
3. Zucker-basierende Furfurale: Schlüsselverbindungen zwischen Kohlenhydrat- und Petrochemie.....	7
4. Das Furansystem als Wegbereiter einer vielfältigen Folgechemie.....	9
5. <i>N</i> -Heterocyclen aus Zuckern.....	12
5.1. Direkter Zugang zu <i>N</i> -Heterocyclen aus Zuckern.....	14
6. Perspektiven zur industriellen Herstellung Zucker-basierender Heterocyclen.....	18
7. Pharmakokinetik von Wirkstoffen.....	19
8. Motivation und Arbeitsziele.....	24
II Ergebnisse.....	25
1. Zur Überführung von Zuckern in Pyrazole.....	26
1.1. Pyrazole aus Melibiose.....	27
1.2. Pyrazole aus Leucrose.....	29
1.2.1. Folgechemie des aus Leucrose hergestellten Pyrazols 61	29
1.2.2. Entacetylierung von Pyrazolaldehyd 63	30
1.3. Pyrazole aus Gentiobiose.....	32
1.4. 3-Hydroxymethyl-Pyrazole durch Reduktion der Aldehydgruppe.....	34
1.5. Überführung hydrophiler Pyrazole in Sulfonamide.....	35
1.6. Grenzflächenaktive Pyrazole.....	36
1.6.1. Reduktive Aminierung von Pyrazolaldehyden.....	38
1.6.2. Selektive <i>N</i> -Acylierung eines Pyrazolamins.....	40
1.6.3. Tensidometrische Eigenschaften der generierten amphiphilen Pyrazole.....	41
2. Chinoxaline und Flavazole aus reduzierenden Disacchariden.....	44
2.1. „One Pot“ Synthese von Chinoxalinen.....	45

2.2. Umsetzung mit unsymmetrischen Diaminen.....	47
2.3. Flavazole aus Chinoxalinen.....	48
3. α -GalMF aus Melibiose.....	51
3.1. Zur Aldose→Ketose-Umlagerung bei Disacchariden.....	53
3.1.1. Peracetyl-Melibiose aus Melibiose.....	53
3.1.2. Dehydratisierung zum Furfural.....	54
3.1.3. Zweistufige Synthese von α -GalMF aus Melibiose.....	55
3.2. Funktionalisierung zum α -GalMF-Amin.....	56
4. Furane und Pyrrole mit glycosylierter Tetrahydroxybutyl-Seitenkette.....	56
4.1. Reaktionen von Disacchariden mit 1,3-Dicarbonylverbindungen.....	57
4.1.1. Melibiose.....	58
4.1.2. Gentiobiose und Cellobiose.....	60
4.1.3. Lactose.....	63
4.1.4. Maltose.....	64
4.2. Ringöffnung der Disaccharid-derivierten Furane zu 1,4-ungesättigten Dicarbonylverbindungen.....	65
4.3. Cyclisierungsversuche der 1,4-Diketone mit Aminen.....	68
4.4. Pyrrole aus Disacchariden.....	69
5. Zusammenfassung.....	72
III Experimenteller Teil.....	76
Allgemeine Vorbemerkungen.....	77
(1) Melibiose-phenylosazon (53).....	80
(2) 5-[(1' <i>S</i>)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-galactopyranosyloxy)- ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd- <i>N</i> -acetyl-phenylhydrazon (55).....	81
(3) 5-[(1' <i>S</i>)-Hydroxy-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3- carboxaldehyd- <i>N</i> -acetyl-phenylhydrazon (54).....	82
(4) 5-[(1' <i>S</i>)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-galactopyranosyloxy)- ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (57).....	83

(5)	5-[(1' <i>S</i>)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (58).....	84
(6)	3-Aminomethyl-5-[(1' <i>S</i>)-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-1-phenylpyrazol (56).....	85
(7)	Leucrose-phenylosazon (59).....	86
(8)	5-[(1' <i>S</i>)-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-2'-acetoxylethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd- <i>N</i> -acetyl-phenylhydrazon (61).....	87
(9)	5-[(1' <i>S</i>)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd- <i>N</i> -acetyl-phenylhydrazon (60).....	88
(10)	3-Aminomethyl-5-[(1' <i>S</i>)-(α -D-glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol (62).....	89
(11)	5-[(1' <i>S</i>)-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-2'-acetoxylethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (63).....	90
(12)	5-[(1' <i>S</i>)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (64) und 5-[(1' <i>S</i>)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-dimethylacetal (65).....	91
(13)	Gentiobiose-phenylosazon (66).....	92
(14)	5-[(1' <i>S</i>)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd- <i>N</i> -acetyl-phenylhydrazon (68).....	93
(15)	5-[(1' <i>S</i>)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (70).....	94
(16)	5-[(1' <i>S</i>)-Hydroxy-2'-(β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd- <i>N</i> -acetyl-phenylhydrazon (67).....	95
(17)	3-Aminomethyl-5-[(1' <i>S</i>)-hydroxy-2'-(β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol (69).....	96
(18)	3- <i>N</i> -Acetylaminomethyl-5-[(1' <i>S</i>)-acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol (71).....	97
(19)	5-[(1' <i>S</i>)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-3-hydroxymethyl-1-phenylpyrazol (72).....	98
(20)	5-[(1' <i>S</i>)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxyethyl]-3-hydroxymethyl-1-phenylpyrazol (73).....	99
(21)	3-Aminomethyl-5-[(1' <i>S</i>)-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-1-phenylpyrazol <i>N-p</i> nitro-benzolsulfonamid(76).....	100

(22) 5-[(1'S)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]- 3-(<i>n</i> -hexadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (80).....	101
(23) 5-[(1'S)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]- 3-(<i>n</i> -octadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (81).....	102
(24) 5-[(1'S)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]- 3-(<i>n</i> -dodecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (82).....	103
(25) 5-[(1'S)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]- 3-(<i>n</i> -octadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (84).....	104
(26) 5-[(1'S)-Hydroxy-2'-(α -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]- 3-(<i>n</i> -octadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (85).....	105
(27) 3- <i>n</i> -Dodecanoylaminomethyl-5-[(1'S)-hydroxy-2'- (α -D-galactopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol (86).....	106
(28) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- chinoxalin (94).....	107
(29) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',3'-triacetoxymethyl]-chinoxalin (96).....	108
(30) 6,7-Dichlor-2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'- trihydroxybutyl]-chinoxalin (95).....	109
(31) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (97a) 3-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (97b).....	110
(32) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',3'-triacetoxymethyl]-pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (99a) 3-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',3'-triacetoxymethyl]-pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (99b).....	111
(33) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (98a) 3-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (98b).....	112
(34) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',3'-triacetoxymethyl]-pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (100a) 3-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',3'-triacetoxymethyl]-pyrido-[2,3- <i>b</i>]-pyrazin (100b).....	113

(35) 3-[(1'S,2'R)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',-dihydroxypropyl]- 1- <i>H</i> -pyrazolo-[3,4- <i>b</i>]-chinoxalin (103).....	114
(36) 1- <i>N</i> -Acetyl-3-[(1'S,2'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',-diacetoxypentyl]-1- <i>H</i> -pyrazolo-[3,4- <i>b</i>]-chinoxalin (104).....	115
(37) 1- <i>N</i> -Acetyl-3-[(1'S,2'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- 1',2',-diacetoxypentyl]-1- <i>H</i> -pyrazolo-[3,4- <i>b</i>]-chinoxalin (105).....	116
(38) 1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -(2',3'4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-galactopyranosyl)- α/β -D-fructofuranose (106).....	117
(39) 5-(α -D-Galactopyranosyloxymethyl)-furan-2-carboxaldehyd (α -D-Galactosyloxymethyl-furfural), α -GalMF (107).....	118
(40) 2-Aminomethyl-5-(α -D-galactopyranosyloxymethyl)-furan (108).....	119
(41) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(α -D-galactopyranosyloxy)-1',2',3'- trihydroxybutyl]-2-methylfuran (112).....	120
(42) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-galactopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxymethyl]-2-methylfuran (113).....	121
(43) 5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- 2-methylfuran-3-carbonsäureethylester (114).....	122
(44) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]- 2-methylfuran (115).....	123
(45) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β -D-glucopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'- tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (117) und 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)- 2'-(β -D-glucopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methyl furan (118).....	124
(46) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- 4'-acetoxymethyl-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (119).....	125
(47) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)- 1',3',4'-triacetoxymethyl]-2-methylfuran (120).....	126
(48) 2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'- tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran-4-carbonsäureethylester (121).....	127
(49) 2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-4'- acetoxymethyl-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran-4-carbonsäureethylester (122).....	128
(50) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β -D-galactopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'- tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (124) und 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-	

2'-(β-D-galactopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran (125).....	129
(51) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (126).....	130
(52) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-1',3'4'-triaceoxybutyl]-2-methylfuran (127).....	131
(53) 2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β-D-Galactopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran-4-carbonsäureethylester (128) und 5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(β-D-Galactopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran-3-carbonsäureethylester (129).....	132
(54) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(α-D-glucopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (131) und 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(α-D-glucopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran (132).....	133
(55) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl-α-D-glucopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (133).....	134
(56) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl-α-D-glucopyranosyloxy)-1',3'4'-acetoxybutyl]-2-methylfuran (134).....	135
(57) 3-Acetyl-7-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-(6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-6,8,9-triaceoxy-non-3-en-2,5-dion (135).....	136
(58) 3-Acetyl-7-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl-α-D-glucopyranosyloxy)-(6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-6,8,9-triaceoxy-non-3-en-2,5-dion (136).....	137
(59) 3-Acetyl-1-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-pent-2-en-1,4-dion (137).....	138
(60) 3-Acetyl-1-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-pent-2-en-1,4-dion (138).....	139
(61) 3-Acetyl-5-[(1'R,2'S,3'R)-1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl]-2-methylpyrrol (142).....	140
(62) 3-Acetyl-5-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α-D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylpyrrol (143).....	141
(63) 3-Acetyl-5-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β-D-galactopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-2-methylpyrrol (145).....	142

IV Literatur.....	143
-------------------	-----

I Einleitung und Problemstellung

1. Zur Situation „Nachwachsender Rohstoffe“

Fossile Rohstoffe, allen voran Erdöl, bilden gegenwärtig die Grundlage der chemischen Industrie. Dabei darf jedoch nicht vergessen werden, dass deren Verfügbarkeit als nicht erneuerbare Ressourcen begrenzt ist.^[1,2] Obgleich die Expertenmeinungen bezüglich der bekannten und noch nicht entdeckten Vorkommen, was deren zeitliche Nutzung angeht, auseinandergehen, wird das Ende von billigem Öl auf das Jahr 2040 prognostiziert.^[3-5] Erdgas und Kohle sollten für weitere 75 bzw. 200 Jahre verfügbar sein. Vor dem Hintergrund einer stark wachsenden Weltbevölkerung auf etwa 10 Mrd. Menschen im Jahr 2050^[6] sowie einer zunehmenden Industrialisierung von Staaten der dritten Welt muss bei deren Versorgung mit Energie und Rohstoffen aus fossilen Ressourcen auch mit massiven Schädigungen der Umwelt gerechnet werden. Der erhöhte CO₂-Ausstoß ist maßgeblich mitverantwortlich für die globale Erwärmung und all ihre negativen Folgen.^[7]

Vor diesem Hintergrund erscheint ein Umdenken auch seitens der Industrie nötig, um eine bisher ausschließlich auf fossilen Rohstoffen beruhende Weltwirtschaft schrittweise auf die Basis nachwachsender Rohstoffe umzustellen. Ein solcher Wechsel ist nach heutiger Sicht keinesfalls utopisch, sondern durchaus realisierbar, und in absehbarer Zeit wird es für diesen Schritt keine Alternativen geben.^[5]

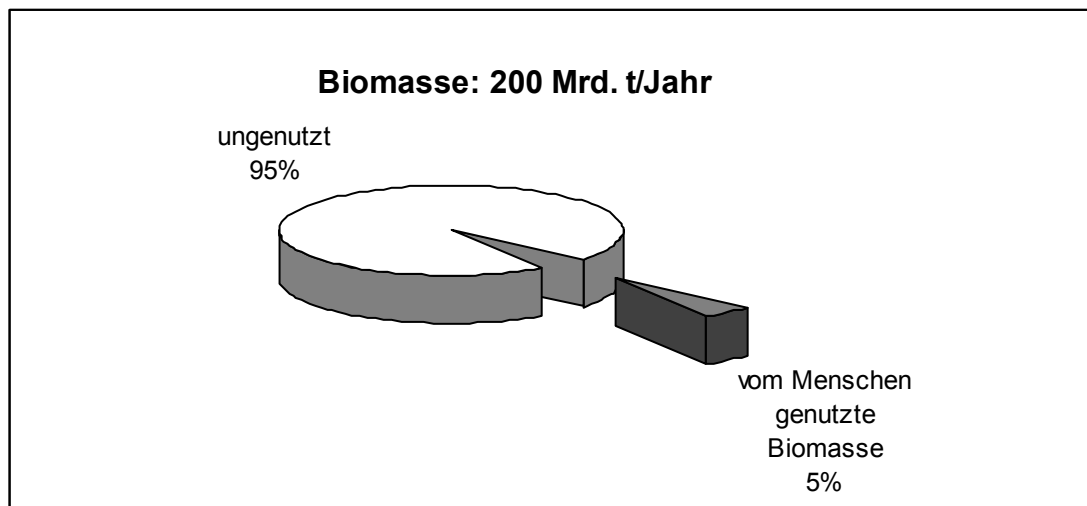


Abb. 1: Nutzung der durch Photosynthese hergestellten Biomasse.

Als nachwachsende Rohstoffe bezeichnet man die von der Natur durch Photosynthese erzeugte Biomasse mit einem jährlichen Volumen von etwa 200 Mrd. Tonnen.

Die Zusammensetzung der natürlich erzeugten Biomasse (Abb.2) gliedert sich dabei in drei Hauptbestandteile auf. Neben 75 % Kohlenhydraten nimmt Lignin mit einem Anteil von 20 % eine bedeutende Rolle ein, während Fette und Proteine lediglich 5 % der nachwachsenden Rohstoffe ausmachen.

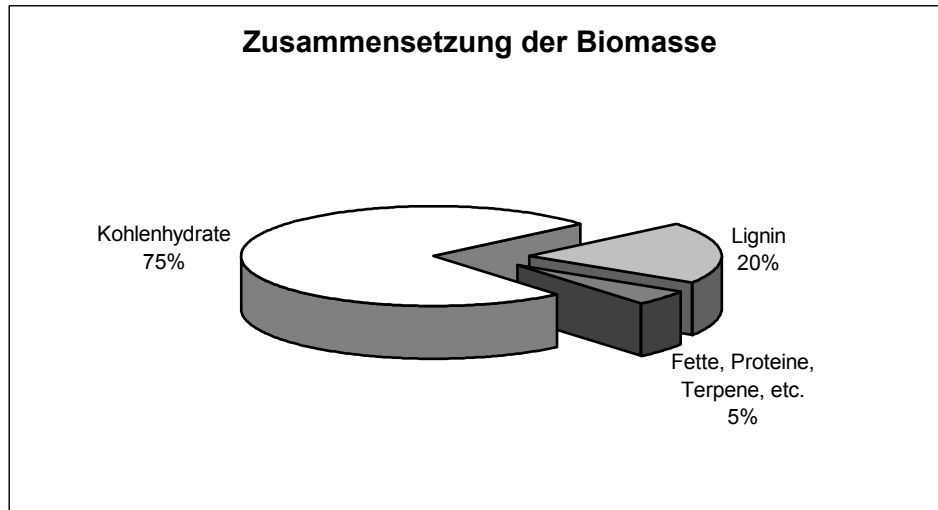


Abb. 2: Zusammensetzung der natürlich erzeugten Biomasse.

Von dieser gigantischen Menge werden durch den Menschen lediglich 5 Prozent genutzt, der Rest verbleibt im natürlichen Kreislauf der Natur. (Abb.1) Dabei hätten erneuerbare Rohstoffe bezüglich des Umweltschutzes den großen Vorteil einer neutralen CO₂-Bilanz, d.h. es würde bei ihrer Verbrennung kein zusätzliches Treibhausgas freigesetzt.

Trotz ihrer guten Verfügbarkeit spielen nachwachsender Rohstoffe in der chemischen Industrie bislang eine untergeordnete Rolle. 1990 wurden in der Bundesrepublik lediglich 9 % des Rohstoffbedarfs der chemischen Industrie aus nichtfossilen Quellen gedeckt.^[8,9] Der Hauptanteil dieser 1.7 Mio. Tonnen besteht zur Hälfte aus Ölen und Fetten, daneben werden native Kohlenhydrate wie Cellulose und Stärke verwendet.

Damit wird deutlich, dass die Kohlenhydrate, obwohl in gigantischen Mengen verfügbar, bislang von der chemischen Industrie nahezu völlig außer acht gelassen werden.

2. Kohlenhydrate als Rohstoffquelle in der chemischen Industrie

Die deutsche chemische Industrie verarbeitete 1995^[10] 0.8 Mio. t Kohlenhydrate (465 000 t Stärke, 250 000 t Cellulose und 32 000 t Saccharose) als Rohstoffe, was etwa

4 % ihres Gesamtrohstoffverbrauchs ausmachte. Diese geringe Nutzung wird häufig mit den hohen Preisen für Zucker und der relativ schwierigen Handhabung aufgrund der großen Hydrophilie der Kohlenhydrate begründet. Das Argument der hohen Preise greift ohnehin nur noch bedingt, denn viele Mono und Disaccharide sind mittlerweile auf einem Preisniveau erhältlich, was durchaus mit dem organischer Grundchemikalien vergleichbar ist (Tab.1).^[11]

Tab. 1: Produktionsvolumina und Preise^[11] einfacher Zucker, Zucker-basierender Alkohole und Säuren verglichen mit denen petrochemisch hergestellter Basischemikalien und Lösungsmittel.

		Weltjahresproduktion ^a (metrische t/Jahr)	Preis ^b (€/kg)
Zucker	Saccharose	130.000.000	0.30
	D-Glucose	5.000.000	0.60
	Lactose	295.000	0.60
	D-Fructose	60.000	1.00
	Isomaltulose	50.000	2.00
	Maltose	3.000	3.00
	D-Xylose	25.000	4.50
	L-Sorbose	60.000	7.50
Zuckeralkohole	D-Sorbit	650.000	1.80
	D-Xylit	30.000	5.00
	D-Mannit	30.000	8.00
Zucker-basierende Säuren	D-Glucuronsäure	60.000	1.40
	L-Milchsäure	> 100.000	1.75
	Zitronensäure	500.000	2.50
	L-Weinsäure	35.000	6.00
Aminosäuren	L-Lysin	40.000	5.50
	L-Glutaminsäure	500.000	7.00
Basischemikalien	Anilin	1.300.000	0.95
	Acetaldehyd	900.000	1.15
	Adipinsäure	1.500.000	1.70
Lösungsmittel	Methanol	25.000.000	0.15
	Toluol	6.500.000	0.25
	Aceton	3.200.000	0.55

^a Zuverlässige Daten sind nur für die Weltjahresproduktion von Saccharose verfügbar, diese beziehen sich auf die Erntemenge 2000/2001. Alle anderen Angaben sind Durchschnittswerte basierend auf Einschätzungen von Produzenten und/oder Händlern, das Produktionsvolumen vieler Produkte ist nicht veröffentlicht.

^b Die angegebenen Preise beziehen sich auf das Frühjahr 2002 für die Abnahme von Großmengen in Form kristallinen Materials. Sie basieren auf Preisinformationen der Zuckerindustrie (Sugars) und dem *Chemical Market Reporter* 2002, No. 2, 16-19 (Säuren, Basischemikalien und Lösungsmittel).

Wenn man nun noch berücksichtigt, dass viele Zucker aufgrund des geringen Absatzes in nicht allzu großen Mengen für den Verbrauch hergestellt werden und sich Preise aus Produktionsvolumen ergeben, relativiert dies noch einmal die in Tab. 1 aufgeführten

Werte. Die Verfügbarkeit vieler Zucker ist also gegeben, beeindruckend vor allem das Produktionsvolumen von Saccharose, die mit 130 Mio. Jahrestonnen die in größter Menge hergestellte organische Verbindung überhaupt darstellt.^[12]

Trotz steigender Konkurrenzfähigkeit was den Preis betrifft, haben Zucker als Rohstoffe bezüglich einer großindustriellen Verwertung einige wesentliche Nachteile. Diese resultieren vor allem aus ihrem strukturellen Aufbau, da sie im Vergleich zu entsprechenden fossilen Rohstoffen wesentlich komplexer aufgebaut sind. Zudem gibt es bislang wenige großtechnische Verfahren, die Kohlenhydrate zu Industriechemikalien umwandeln können. Daher sind die meisten Industrieverfahren auf die Verarbeitung petrochemischer Rohstoffe ausgelegt; nur wenige wandeln Kohlenhydrate zu Industriechemikalien um. Hier gilt es völlig neue Technologien zu konzipieren.

Betrachtet man sich die strukturellen Eigenschaften von fossilen und nachwachsenden Rohstoffen genauer, so ergeben sich bei deren Gegenüberstellung eine Reihe von Unterschieden, die in Abb. 3 aufgeführt sind.^[11] Als strukturelle Beispiele sind mit *n*-Hexan (1) und D-Glucose (2) zwei typische Vertreter ihrer jeweiligen Stoffklasse gezeigt.

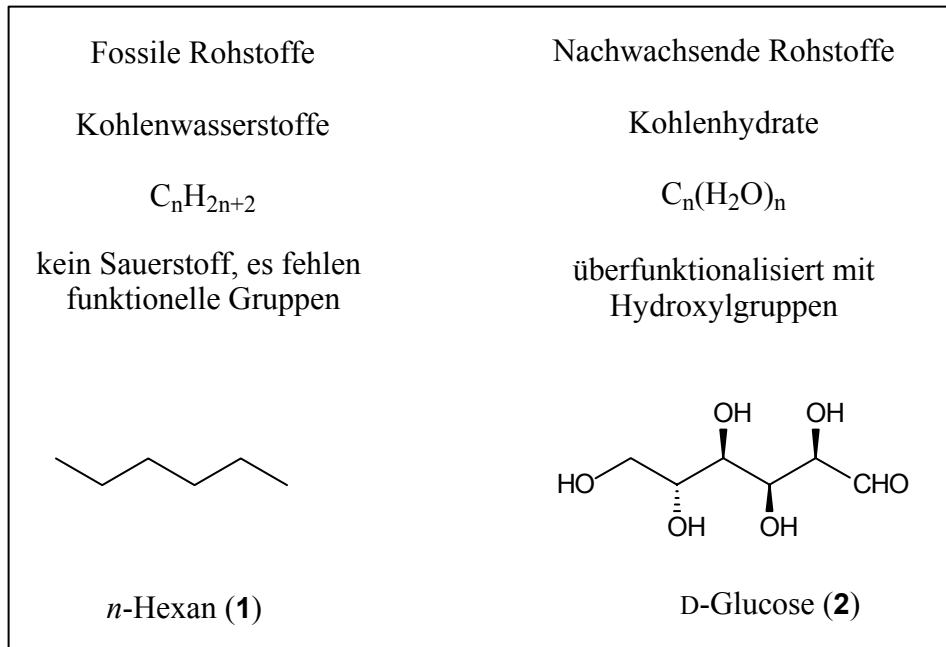


Abb. 3: Gegenüberstellung fossiler und nachwachsender Rohstoffe.

Den fossilen Rohstoffen, hauptsächlich Kohlenwasserstoffen, fehlt jegliche Funktionalität. Benötigte Heteroatome müssen daher mit Hilfe chemischer Reaktionen eingeführt werden. Im Gegensatz dazu sind die typischen Vertreter der nachwachsenden

Rohstoffe, die Kohlenhydrate, mit Hydroxylgruppen überfunktionalisiert und damit im Gegensatz zu den Kohlenwasserstoffen sehr hydrophil.

Diese Unterschiede erfordern für die Weiterverarbeitung vollkommen andere Reaktionswege, die im Falle der Kohlenhydrate neu entwickelt werden müssen.

Die strukturellen Unterschiede, wie Hydrophilie contra Hydrophobie, können jedoch auch bei der Entwicklung bestimmter Produkte für die Verwendung von Kohlenhydraten sprechen. Denn gerade dort, wo die Eigenschaften von Erzeugnissen, die nachwachsende Rohstoffe von Grund auf haben, ohnehin benötigt werden, wäre es oftmals einfacher diese Produkte ausgehend von Kohlenhydraten herzustellen.

Aus den erwähnten Gründen ergeben sich zwei prinzipielle Sachverhalte, die bezüglich der Verwendung nachwachsender Rohstoffe in der chemischen Industrie festgehalten werden sollten:

- Am effektivsten ist der Einsatz von Kohlenhydraten dort, wo deren strukturelle Eigenschaften sich auch in den Produkteigenschaften als Vorteil erweisen.
- Beim Ersetzen von aus fossilen Ressourcen generierten Produkten durch solche aus nachwachsenden Rohstoffen müssen diese bei gleichem Anwendungsprofil nicht dieselbe Struktur besitzen.

Somit könnten sich Marktchancen für aus Zucker hergestellte Produkte vor allem dort ergeben, wo Produkte mit guter Wasserlöslichkeit und Bioabbaubarkeit erforderlich sind. Als Beispiel für eine solche großindustrielle Anwendung können die von Henkel synthetisierten Tenside auf Kohlenhydratbasis angesprochen werden.^[13,14]

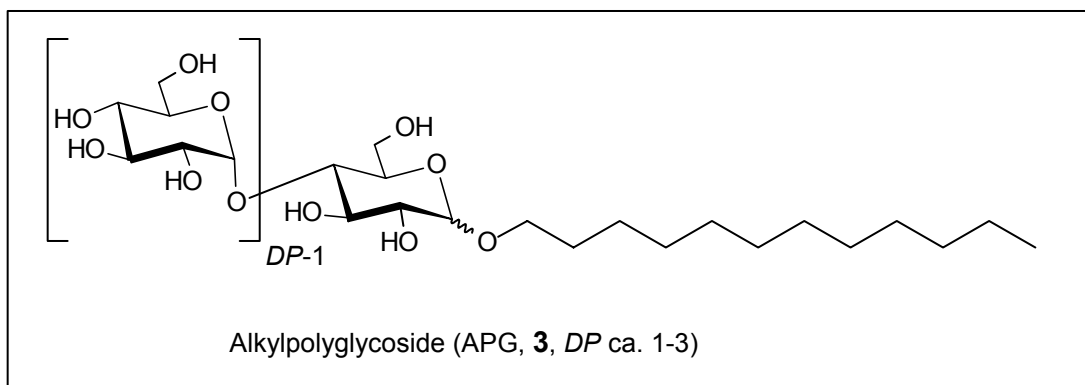


Abb. 4: Struktur der auf Kohlenhydratbasis hergestellten APG **3**.

Ein weiterer großer Vorteil von natürlich produzierten Verbindungen wie Zucker oder Aminosäuren ist deren Enantiomerenreinheit. Allein bei einem einfachen Saccharid wie D-Glucose (**2**) finden sich vier Chiralitätszentren, die enantiospezifisch über die Photosynthese aufgebaut werden. Diese Leistung im Labor zu erbringen, erfordert einen extrem großen Aufwand. Wir verfügen mit Kohlenhydraten über enantiomerenreine Vorstufen, die für die Produktion von Feinchemikalien wie beispielsweise für die Wirkstoffsynthese verwendet werden können. Im Hinblick auf die enorme Vielfalt natürlich vorkommender Zucker können damit gezielt Eigenschaften von Wirkstoffen eingestellt werden.

Was allerdings zu Beginn einer jeden Umsetzung mit Kohlenhydraten als Problematik auftritt, ist die selektive Reaktionsführung. Aufgrund der vielen Hydroxylgruppen und des Fehlens anderer funktioneller Gruppen wie C-C Doppelbindungen, Aldehyd- oder Aminogruppen ist es sehr schwer eine gezielte Folgechemie zu konzipieren.^[11] Was daher zu Beginn einer Verwendung von Zuckern als Edukte für organische Reaktionen erarbeitet werden musste, waren vernünftige Einstiegsreaktionen, die über kurze Reaktionswege diesen Mangel an funktioneller Vielfalt beheben.

3. Zucker-basierende Furfurale: Schlüsselverbindungen zwischen Kohlenhydrat- und Petrochemie

Eine sehr vielversprechende Einstiegsreaktion zur Einführung zusätzlicher Funktionalität bei Zuckern stellt die saure Dehydratisierung zu Furfuralen dar (Abb. 5). Der Name Furfural leitet sich vom lateinischen Wort für Kleie (*Furfur*) ab und benennt den Furan-2-carbaldehyd (**7**)^[16], der sich ausgehend von den in Kleie enthaltenen Pentosen (z.B. D-Xylose (**4**)) durch dreifache Dehydratisierung erhalten lässt.^[17] Furfural (**7**) wird nach diesem Verfahren letztlich aus anfallenden pflanzlichen Abfallprodukten (Melasse, Kleie oder Maisstroh) mit einer Jahresproduktion von 200 000 t technisch hergestellt^[18] und findet hauptsächlich Verwendung bei der Herstellung von Harzen. Aber auch Lösungsmittel wie Tetrahydrofurfurylalkohol, 2-Methyltetrahydrofuran und Tetrahydrofuran (THF) können ausgehend von Furfural (**7**) produziert werden. Aufgrund einfacher Herstellungsverfahren sind diese auf Biomasse basierenden Produktionsverfahren durchaus mit petrochemischen Prozessen (z.B. Dehydratisierung von 1,4 Butadien zu THF) konkurrenzfähig.

Analog dieser Reaktion entsteht 5-Hydroxymethylfurfural (**8**) (HMF) aus Hexosen, wobei in der Regel D-Fructose (**5**) bzw. deren Polysaccharid Inulin als Rohstoff verwendet wird. D-Fructose (**5**) wird hauptsächlich aus D-Glucose (**2**) durch basenkatalysierte Isomerisierung bzw. aus Inulin oder Saccharose durch Spaltung der glycosidischen Bindung gewonnen und ist damit ein hervorragend zugängliches Saccharid.^[19] Saccharose steht mit einer weltweiten Jahresproduktion von 130 Mio t in großen Mengen zur Verfügung und wird primär für die Lebensmittelindustrie aus Zuckerrohr oder in den Ländern der EU aus Zuckerrüben isoliert.^[12] Trotz der guten Zugänglichkeit besitzt HMF **8** nicht die technische Bedeutung von Furfural (**7**). Dies liegt darin begründet, dass die auf HMF Basis entwickelten Folgeprodukte nicht mit vergleichbaren petrochemischen oder Furfural-basierenden Erzeugnissen konkurrieren können.^[20, 21]

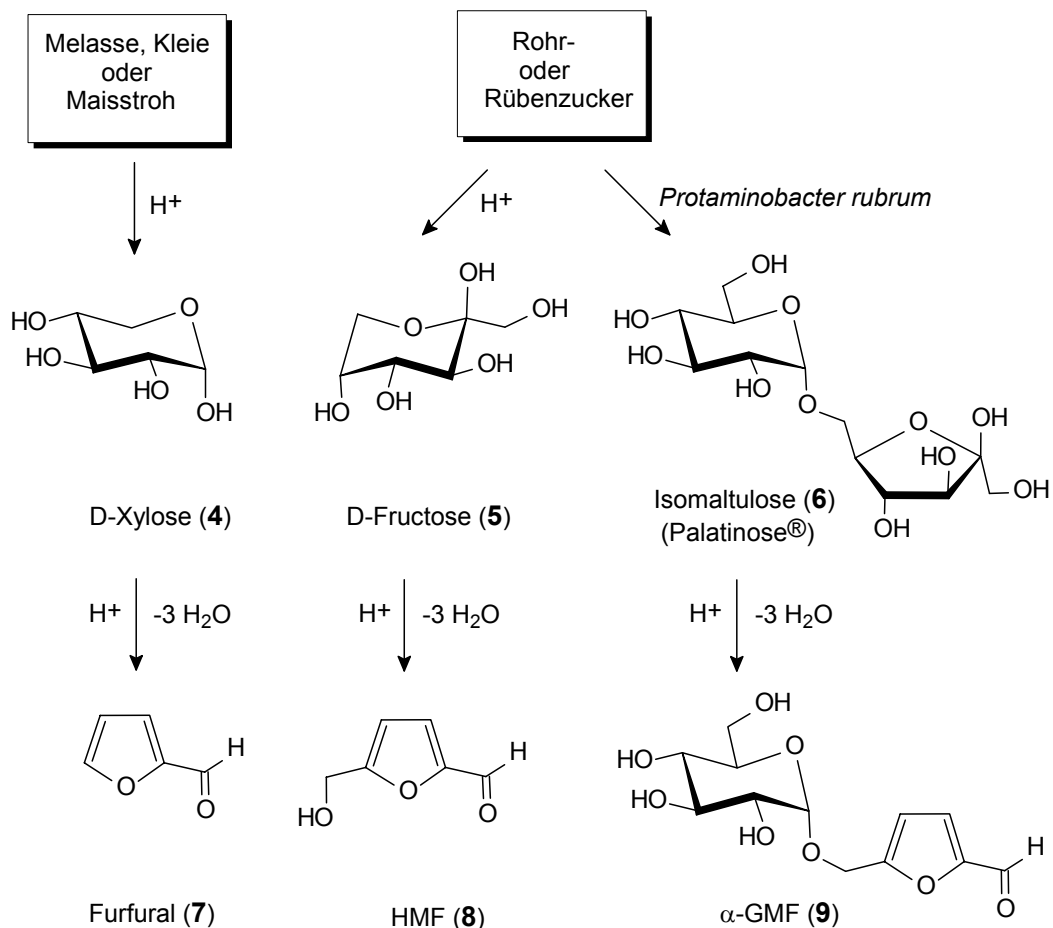


Abb. 5: Furfuralsynthesen aus Zuckern.

Das Dissaccharid Isomaltulose (**6**) (Palatinose®) ist durch enzymatische Transglucosidierung aus Saccharose zugänglich.^[20, 22] Dabei wird die Glucoseeinheit

von der Position 2 nach 6 der Fructofuranose verschoben. Isomaltulose (**6**) wird als Vorstufe des Zuckeraustauschstoffes Isomalt[®], in ca. 35 000 t/a hergestellt^[23] und ist somit ein hervorragend zugängliches reduzierendes Disaccharid. Auch hier kann der Fructoseteil durch sauer katalysierte Dehydratisierung in ein Furansystem umgewandelt werden und man erhält mit **9** ein entsprechend glucosyliertes Analogon von HMF (**8**). Das Glucosyloxymethylfural (**9**) (GMF) unterscheidet sich von Furfural **7** und HMF **8** durch seinen hydrophilen Zuckerrest. Doch gerade das macht diese Verbindung interessant, denn während HMF **8** die ehemals vorhandenen Zuckereigenschaften komplett verloren hat, vereint GMF **9** die Merkmale eines Zuckers mit den petrochemisch dargestellten Verbindungen.^[24] Der Glucosesubstituent verleiht der Verbindung eine gewisse Hydrophilie sowie Chiralität, während der aromatische Furanteil mit der Aldehydgruppe eine interessante Folgechemie zulässt.^[24, 25]

Besonders im Hinblick auf die Herstellung von Produkten, für die die bereits genannten Zuckereigenschaften wichtig sind, stellen auf Disaccharidbasis generierte Folgeprodukte äußerst attraktive Verbindungen dar. Denn sie beinhalten sowohl das Potential einer auf Biomasse beruhenden Chemie mit den Eigenschaften der Zucker, als auch die Möglichkeit mit Hilfe des generierten aromatischen Heterocyclensystems klassische petrochemische Reaktionen durchführen zu können.

4. Das Furansystem als Wegbereiter einer vielfältigen Folgechemie

Prototypen für Synthesebausteine basierend auf Biomasse sind die mit dem Furan-System ausgestatteten Furfurale. Deren Transformation in eine Vielzahl der verschiedensten Verbindungsklassen ist aufgrund einer gut ausgearbeiteten Furanchemie möglich. So konnten ausgehend von HMF **8** eine Reihe interessanter Zwischenstufen (Abb.6) mit großem Industriepotential dargestellt und geeignete Verfahren für ihre Herstellung in großem Maßstab entwickelt werden. Aus diesem Grund wird HMF **8** auch als Schlüsselverbindung zwischen Kohlenhydrat- und auf fossilen Rohstoffen basierender Chemie gesehen.^[20]

Die aus HMF **8** generierten Zwischenprodukte 5-Hydroxymethyl-2-furan-carbonsäure (**10**), 2,5 Dicarbonsäure (**16**) und 2,5 Dihydroxymethyl-furan (**14**) werden beispielsweise zur Herstellung von Polyestern verwendet. Das Diamin **12** ist durch Umsetzung von HMF (**8**) mit Hydroxylamin und anschließender Reduktion zugänglich. Der Dialdehyd **11** entsteht aus **8** durch Oxidation mit Bariumpermanganat. Eine

Polykondensation von **12** mit entsprechenden Dicarboxylverbindungen wie **11** liefert Polyamide.

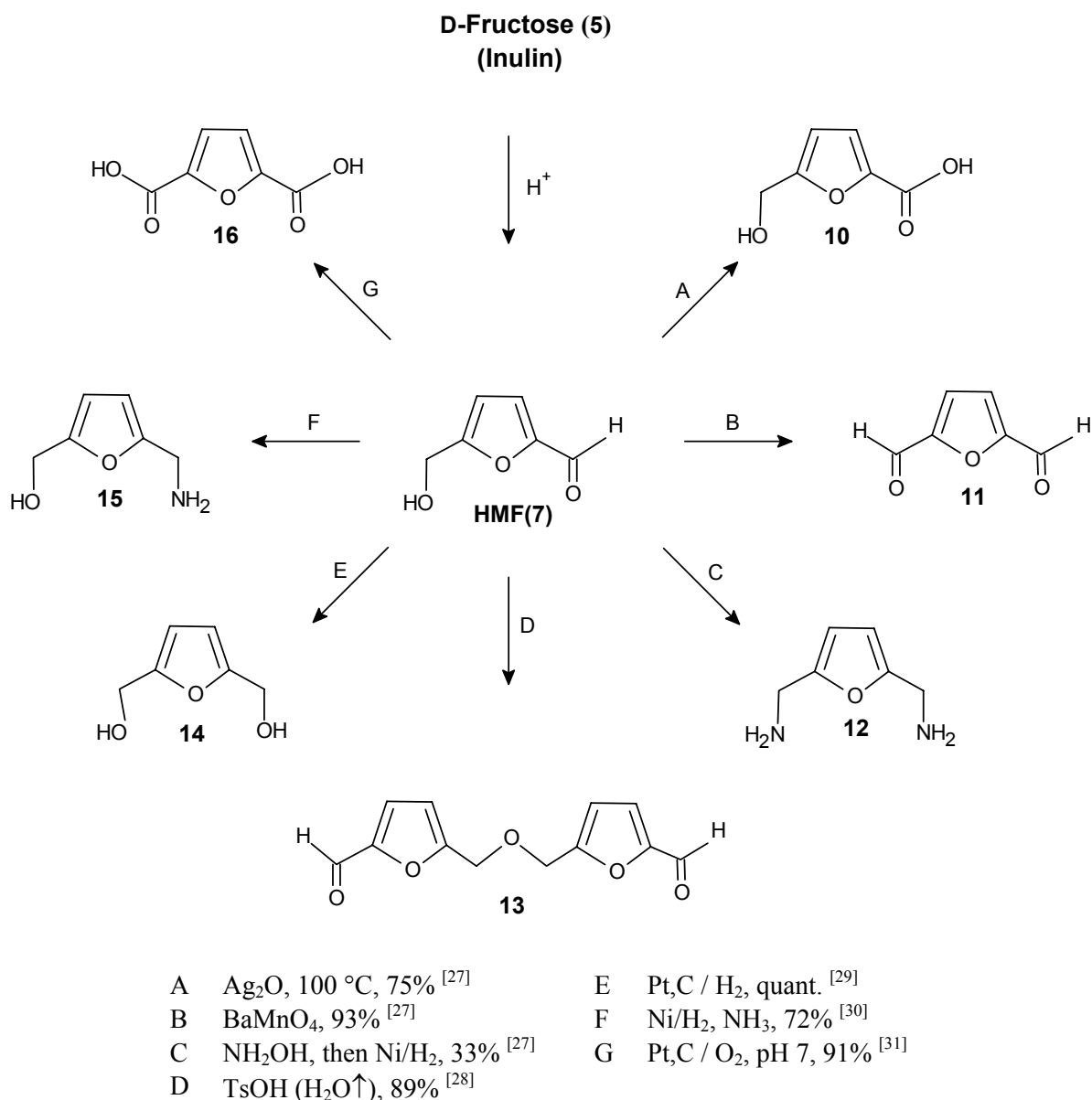


Abb 6: Folgechemie des aus Biomasse generierten Hydroxymethylfurfural (HMF).

Dies zeigt, dass viele der auf HMF-Basis hergestellten Verbindungen (**10-16**) weiterveredelt und zu potentiellen Endprodukten umgesetzt werden können. Dazu gehören beispielsweise die auf HMF-Basis hergestellten Polyester **17** und Polyamide **18** (Abb.7), die damit vollständig aus Biomasse zugänglich sind.^[26] Dennoch handelt es sich bei den hier vorgestellten auf HMF-basierenden Folgeprodukten um Modellverbindungen, die bislang ohne industrielle Bedeutung sind. Dies hängt allerdings im wesentlichen an dem immer noch sehr hohen Preis für HMF (**8**), der etwa bei 2500 €/t liegen dürfte. Will man also hier konkurrenzfähig werden, müssen die

Preise bezüglich der Edukte fallen, denn auch D-Fructose (**5**) bzw. Inulin als Vorstufen von HMF sind mit ~1000 €/t bzw. ~500 €/t verglichen zu den fossilen Ressourcen (Naphtha bzw. Ethylen 150-400 €/t) zu hoch.^[32] Dies könnte aber im Hinblick auf weiter steigende Ölpreise in absehbarer Zeit anders werden. Denn die Eigenschaften der Bio-Polymere können in den meisten Fällen mit denen ihrer petrochemischen Konkurrenten mithalten und sie verfügen zudem über eine bessere Bioabbaubarkeit.

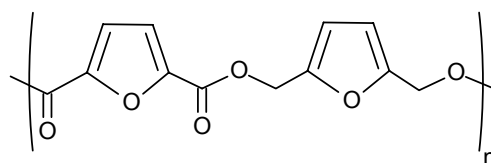
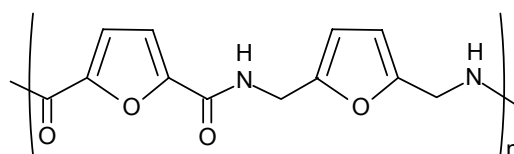
**17****18**

Abb 7: Auf Biomasse basierende Polyester bzw. Polyamide.

Weitere interessante Reaktionsmöglichkeiten für Furane bestehen in ihrer Ringöffnung zu 1,4 ungesättigten Dicarbonylkomponenten. Dieses dem Furan zugrundeliegenden 1,4 Diketosystem ist durch zahlreiche oxidative Ringkonversionsverfahren^[33] mit Pyridiniumchlorochromat^[34], Dimethyloxiran^[35], 3-Chlorperbenoesäure^[36, 37], Singulett-Sauerstoff^[38], oder Brom in Wasser/Methanol^[39] bzw. Brom in wässrigem Aceton^[40] zugänglich.^[33-40] Die so erhaltenen Verbindungen erweisen sich bei vielen Reaktionen als hervorragende Intermediate zur Herstellung von *N*-Heterocyclensystemen, die in der organischen Chemie eine extrem wichtige Rolle spielen. Dies zeigt, dass eine Furfural-Folgechemie keinesfalls auf die Derivatisierung der Aldehydfunktion beschränkt bleiben muss, sondern dass hier ein weiteres großes Synthesepotential mit der Generierung von 1,4 Diketo-Verbindungen erschlossen werden kann.

5. *N*-Heterocyclen aus Zuckern

Stickstoff-Heterocyclen spielen eine fundamentale Rolle bei einer Vielzahl von biologischen sowie industriellen Prozessen. Ein Großteil der im Pharmabereich eingesetzten Verbindungen enthält als Strukturelement einen *N*-Heterocyclus.^[41] Daher ist auch deren Synthese auf vielfältige Art und Weise beschrieben worden. Es sind auch eine Reihe von Arbeiten bekannt, die sich mit der Darstellung von Stickstoff-Heterocyclen ausgehend von Zuckern befassen^[42] oder deren natürliche Entstehung bei der Maillard-Reaktion^[43] untersuchten.

Auch das Bundesministerium für Landwirtschaft (BML) hat das Interesse einer gezielten Überführung von Kohlenhydraten in *N*-Heterocyclen erkannt und über die Fachagentur „Nachwachsende Rohstoffe“ ein Teilprojekt „*N*-Heterocyclen aus Zuckern“ gefördert.^[44] Das Hauptaugenmerk soll hier nun auf die Erarbeitung neuer Verfahren gerichtet sein, die in brauchbaren Ausbeuten und kurzen Reaktionssequenzen ausgehend von Kohlenhydraten zu einem heterocyclischen System führen. (Abb. 8) Den bislang in der Literatur beschriebenen Reaktionen zu diesem Thema mangelt es häufig an industrieller Nähe, sprich die Reaktionswege sind sehr lang und enthalten aufwendige Schutzgruppenoperationen. Auch liegen die erzielten Ausbeuten häufig unter einem akzeptablen Niveau. Noch geringer ist die Zahl an Verfahren, bei denen die Eigenschaften der Zucker (Hydrophilie, Chiralität) in die entstehenden Produkte transferiert werden. Für pharmakologische Zwecke oder zur Herstellung von Agrochemikalien sind gerade solche Verbindungen interessant, die neben dem Heterocyclus einen intakten Zuckerrest tragen. Dieser erhöht die Löslichkeit und kann die Solubilisation der Verbindung im Organismus erhöhen oder eine bessere Bioabbaubarkeit bei Agrochemikalien bewirken.

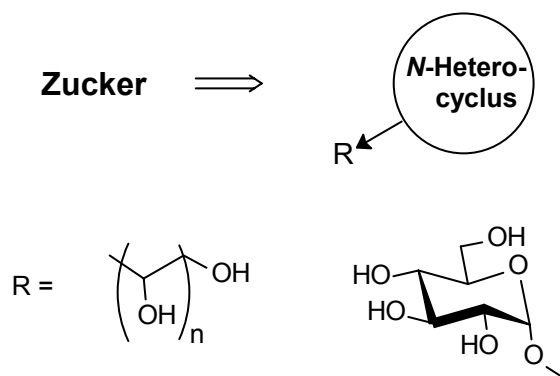


Abb. 8: Zielsetzung der Überführung von Zuckern in *N*-Heterocyclen.

Entscheidend für den Erfolg der Transformation von Zuckern in Heterocyclensysteme ist zunächst das Einführen von brauchbaren Funktionalitäten wie C-C- oder C-O-Doppelbindungen unter Verringerung der Anzahl an Hydroxylgruppen. Als Beispiel haben wir die im vorigen Kapitel besprochenen Furfuralsynthesen zu erwähnen, die diese Kriterien hervorragend erfüllen und als praktikable Einstiegsreaktionen für die *N*-Heterocyclensynthese zu nennen sind. Durch Öffnung des Furansystems entstehen 1,4-Diketobausteine, die mit entsprechenden Aminderivaten cyclisiert werden können.^[45]

Abb. 9 zeigt das Reaktionsschema, in dem ausgehend von HMF **8** bzw. GMF **9** Pyrrole **21**, Pyridazine **22** und Bezodiazepine **23** zugänglich sind. Die Ausbeuten sind im Vergleich zu anderen Verfahren gut und auch die Anzahl der erforderlichen Reaktionsschritte liegt mit 4-6 in einem akzeptablen Bereich.^[45] Hier zeigt sich die Vielfalt an Möglichkeiten, die sich ausgehend von Fururalen ergeben, wenn deren Ringsystem oxidativ geöffnet wird. Benutzt man für die Cyclisierung anstelle von Ammoniak schwefelhaltige Verbindungen wie beispielsweise das Lawesson Reagens^[46] können neben Pyrrolen auch Thiophene erhalten werden. Von besonderem Interesse sind dabei die ausgehend von Isomaltulose (6) generierten aromatischen Systeme, da sie neben dem Heterocyclen auch noch einen vollständigen Zuckerrest tragen. Dies kann für spätere Anwendungen, bei denen Hydrophilie und Chiralität eine Rolle spielt, von Bedeutung sein.

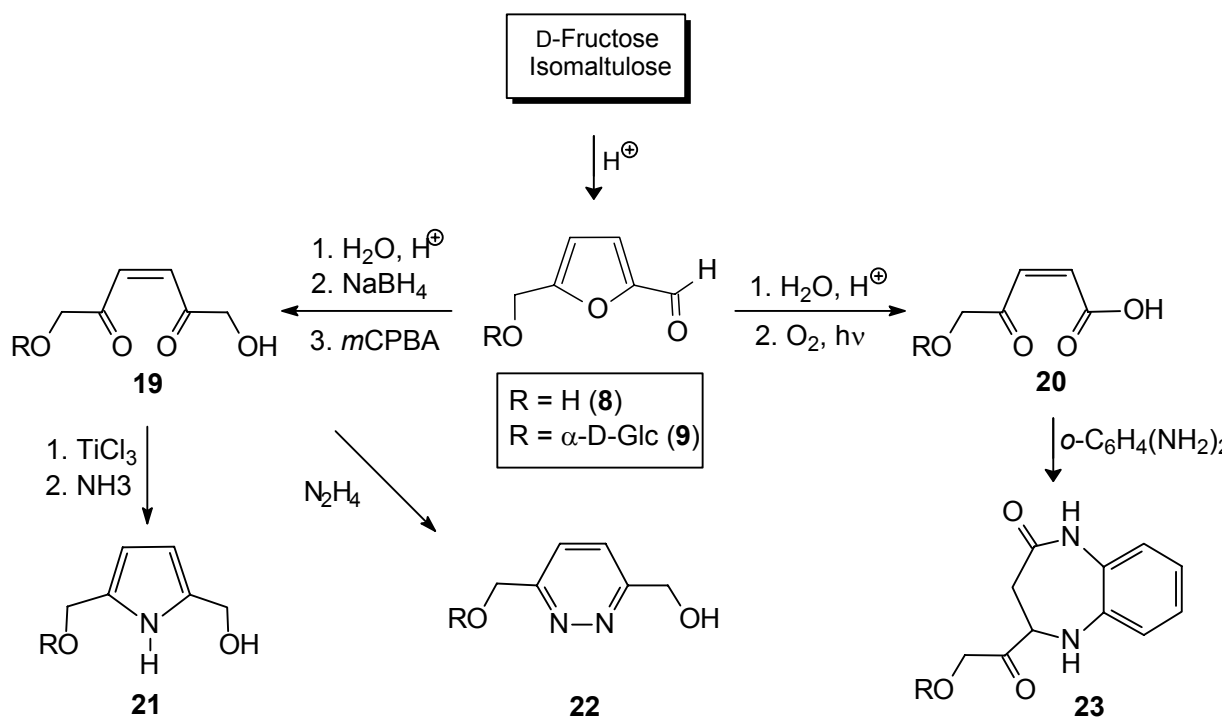


Abb. 9: Überführung von HMF und GMF in *N*-Heterocyclen.

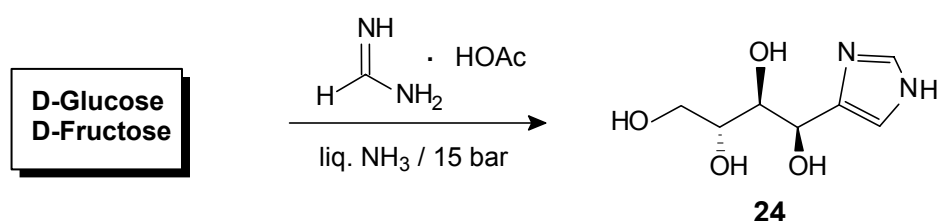
Obwohl mit der Einführung des Furansystems ein wichtiger Schritt in Richtung einer verstärkten industriellen Verwendung von Kohlenhydraten getätigt wurde, bleibt es ein wichtiges Ziel, direkte Einstiegsreaktionen für die Umwandlung von Zuckern zu heterocyclischen Systemen zu finden. Auch sind die Furfuralsynthesen nicht auf beliebige Zucker anwendbar, denn man benötigt als reaktives System zur Dehydratisierung die Fructosestruktur, welche unter Wasserabspaltung zum Furfural reagieren kann.^[24] Bei vielen gut zugänglichen Mono- und Disacchariden ist diese aber nicht von vornherein gegeben, sie müssen erst in entsprechende Verbindungen (z.B.: D-Glucose zu D-Fructose) umgelagert werden, um die Dehydratisierung zu Furfuralen durchführen zu können.^[47]

Daher sind sowohl die Umlagerung von Aldosen zu Ketosen als auch die Erschließung neuer Reaktionswege von Zuckern zu Furanen wesentliche Teile dieser Arbeit.

5.1. Direkter Zugang zu *N*-Heterocyclen aus Zuckern

Es gibt in der Literatur eine Reihe von Beispielen zur direkten Überführung von Zuckern in *N*-Heterocyclen des Imidazol-, Chinoxalin und Pyrazol-Typs.

Die Transformation niedermolekularer Kohlenhydrate in Imidazole ist ein von Streith^[48] ausgearbeitetes Verfahren, das von Brust sowohl bezüglich der Reaktionsführung als auch der breiten Anwendung auf Disaccharide weiter optimiert wurde.^[49] Die zugrundeliegende Reaktion ist die von D-Glucose bzw. D-Fructose zum Imidazol **24**. Durch Kondensation des Zuckers mit Formamidiniumacetat in flüssigem Ammoniak kann in 38 proz. Ausbeute der Heterocyclus synthetisiert werden, ohne dass ein aktivierender Schritt nötig ist. Das Saccharid reagiert dabei aus seiner offenkettigen Form.



Viele weitere im präparativen Maßstab durchführbare Einstiegsreaktionen verwenden Dicarbonsäurezucker als Ausgangsverbindungen. So ist bekannt, dass wässrige Lösungen von D-Fructose bzw. D-Glucose mit Hydrazinhydrat zunächst ein hydrolyselabiles

Bishydrazon **25** bilden. Nach dessen Hydrolyse wird das D-Glucoson **26** freigesetzt, welches mit Diaminen wie *o*-Phenylendiamin durch Cyclokondensation in das stabile aromatische Chinoxalinsystem übergeführt werden kann (Abb. 10).^[50]

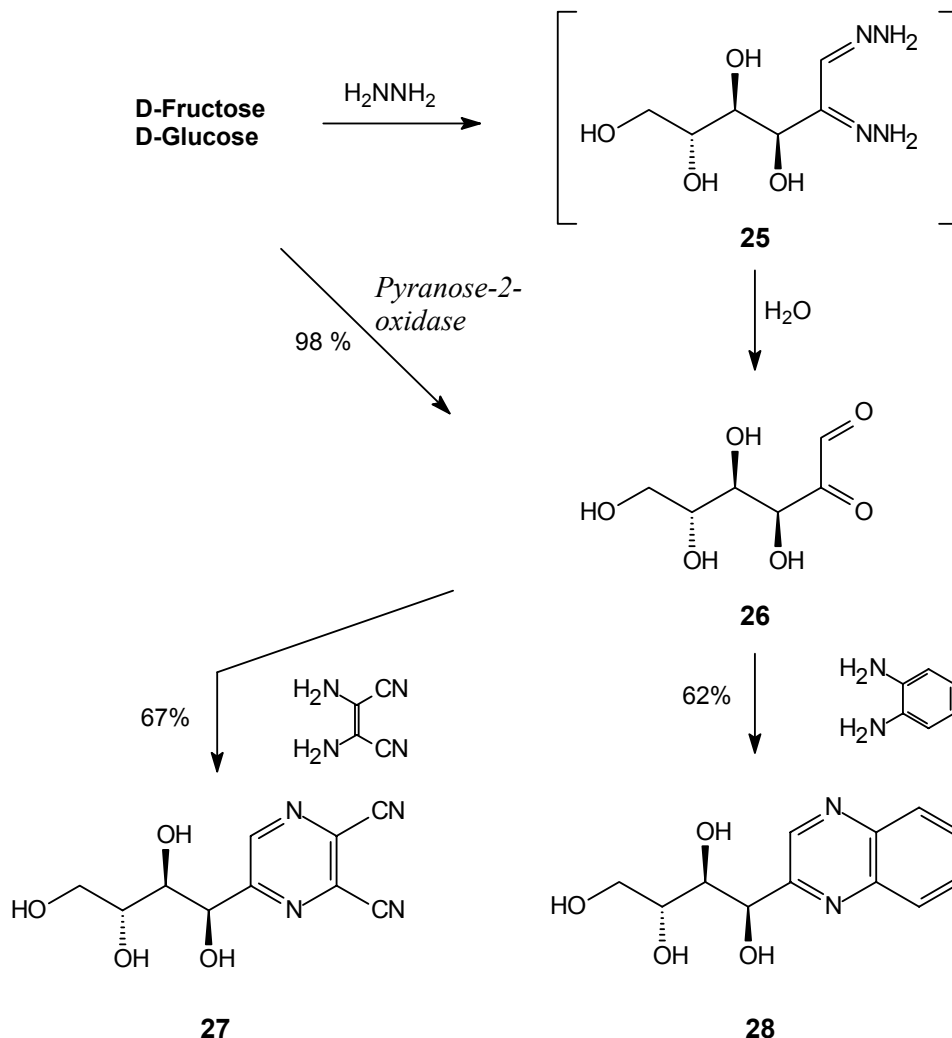


Abb. 10: Generierung von Chinoxalinen aus Zuckern

Bereits 1889 konnte das Chinoxalin **28** erstmals von Emil Fischer^[51] durch Cyclokondensation von reinem Glucoson (**26**) mit 1,2-Phenylendiamin dargestellt werden. War damals noch eine zweistufige Reaktionssequenz *via* Phenyllosazon und Umhydrazonisierung mit Benzaldehyd zur Generierung des Glucosons **26**^[52] nötig, ist dieses heute durch enzymatische Oxidation bedeutend leichter und in wesentlich besseren Ausbeuten zugänglich.^[53]

Der Schritt der Oson-Isolierung ist bei den neueren Chinoxalinsynthesen allerdings nicht mehr erforderlich. Die Cyclisierung kann ausgehend von D-Glucose bzw. D-Fructose als „One-Pot“ Reaktion durchgeführt werden.^[50]

Durch gleichzeitige Zugabe von Diamin zur Reaktionslösung kann das *in situ* gebildete Oson direkt zum Chinoxalin abreagieren. Mit diesem erarbeiteten einstufigen Verfahren stehen hervorragende Möglichkeiten zur Verfügung, Zucker direkt in Benzopyrazine umzuwandeln. Vor allem das in Abb. 10 gezeigte Dinitril **27**^[11], dass sich ausgehend von den Monosacchariden in 67 proz. Gesamtausbeute herstellen lässt, eröffnet Chancen einer vielfältigen Folgechemie am Heterocyclus.

Die Umsetzung von D-Xylose (**4**) mit Phenylhydrazin zum stabilen Phenylsazon **29** ist die Einstiegsreaktion für den Zugang zu einer weiteren bedeutenden Stickstoff-Heterocyclenklasse, den Pyrazolen.^[54]

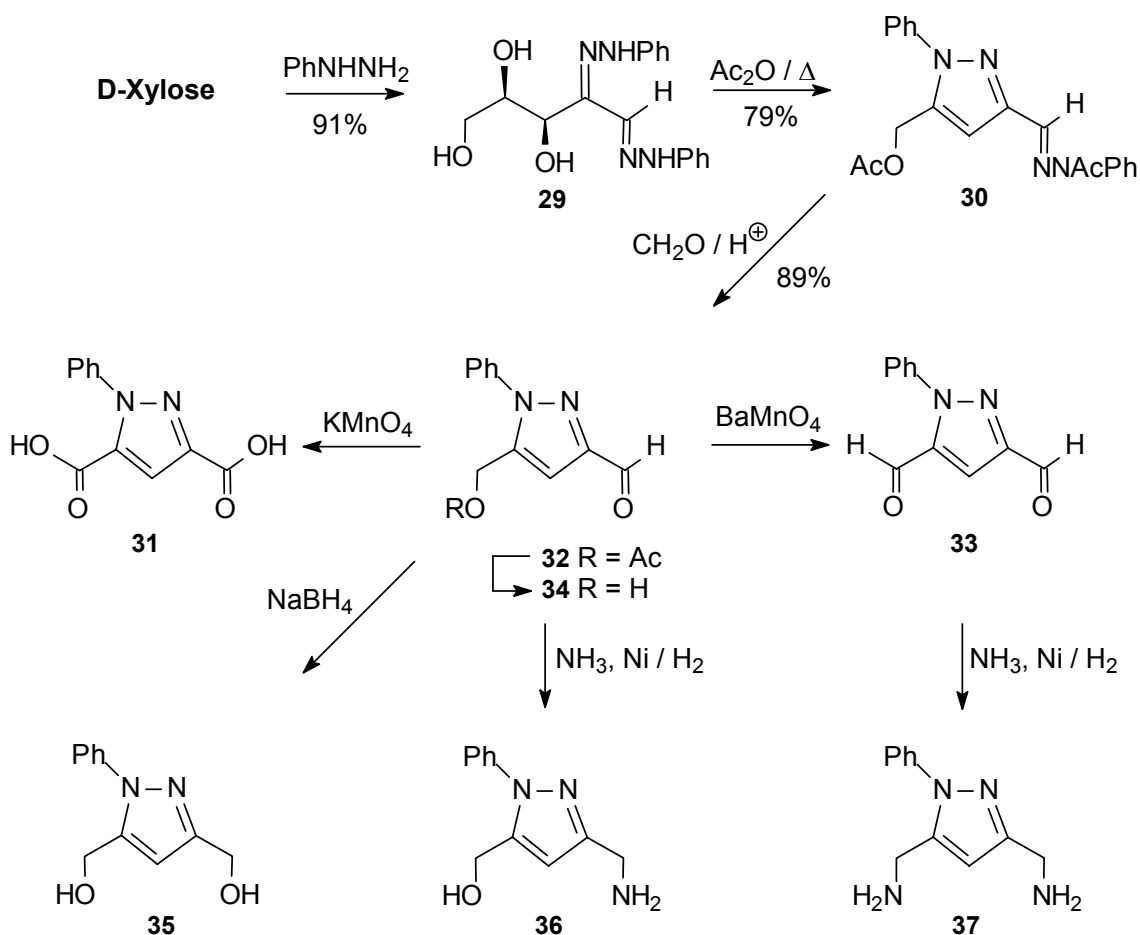


Abb. 11: Reaktionsvielfalt der Pyrazolsynthese ausgehend von D-Xylose.

In siedendem Acetanhydrid kann das Phenylsazon **29** zum acetylierten Pyrazol **30** cyclisiert werden und erschließt damit in nur zwei Stufen den Zugang zu diesem

Heterocyclensystem. Die vielfältigen Möglichkeiten der Derivatisierung^[11], die sich primär ausgehend von der am Ringsystem vorhandenen Phenylhydrazon-Gruppe ergeben zeigt Abb.11. So ist mit der Freisetzung der Carbonylfunktion zu **32** ein bedeutendes Intermediat für Folgereaktionen generiert worden. Die Oxidation von **32** zum Dialdehyd **33** bzw. zur Dicarbonsäure **31** gelingt mit entsprechenden Permanganaten. Durch reduktive Aminierung der Aldehydfunktion können das Diamin **37** und das Hydroxymehtylamin **36** hergestellt werden. Die Reduktion von **32** mit Natriumborhydrid liefert das Diol **35**. Diese Produktpalette zeigt die Vielfalt an Reaktionsmöglichkeiten, die ausgehend vom Pyrazol **30** möglich sind. Durch Verwendung der Pyrazole als Bausteine für Folgereaktionen ist es bereits gelungen, sie auf potentielle Anwendungen hin weiter zu veredeln.^[55]

Von Interesse bezüglich dieser Synthesemethode ist deren Übertragung auf Disaccharide. Bei Verwendung von Isomaltulose konnte bereits von Müller^[55] gezeigt werden, dass glucosylierte Analoga dieser Heterocyclen zugänglich sind. Die Übertragung auf weitere Disaccharide könnte bezüglich der Herstellung von Produkten mit industriellen Anwendungsprofil von Bedeutung sein.

6. Perspektiven zur industriellen Herstellung Zucker-basierender Heterocyclen

In den vorigen Kapiteln konnte deutlich herausgearbeitet werden, dass der Zugang zu ungesättigten *N*- und *O*-Heterocyclen auf Zuckerbasis über die vorgestellten Synthesewege möglich ist. Die Vielzahl an generierten Verbindungsklassen unterstreicht das Potential der erarbeiteten Methoden. Egal ob direkte Transformation von Zucker zu *N*-Heterocyclen oder Herstellung von Furfuralen und anschließende Folgechemie als Zugang zu weiteren Heterocyclenklassen, beide Wege liefern in überzeugenden Ausbeuten und kurzen Reaktionssequenzen sehr interessante Produkte. Bleibt die Frage, ob die gezeigten Modellverbindungen ein Potential zur industriellen Herstellung besitzen.

Heterocyclen, vor allem jene, deren Heteroatom ein Stickstoff ist, besitzen zahlreiche Anwendungsgebiete: so sind sie als Pflanzenschutzmittel, Wirkstoffe in Arzneimitteln und in der Veterinärmedizin stark verbreitet.^[56] Man findet bei diesen industriell relevanten Verbindungen als Strukturelemente häufig Pyrrol-, Pyridazin-, Pyridin und Pyrazolringe als zentrale Bausteine dieser Substanzen.

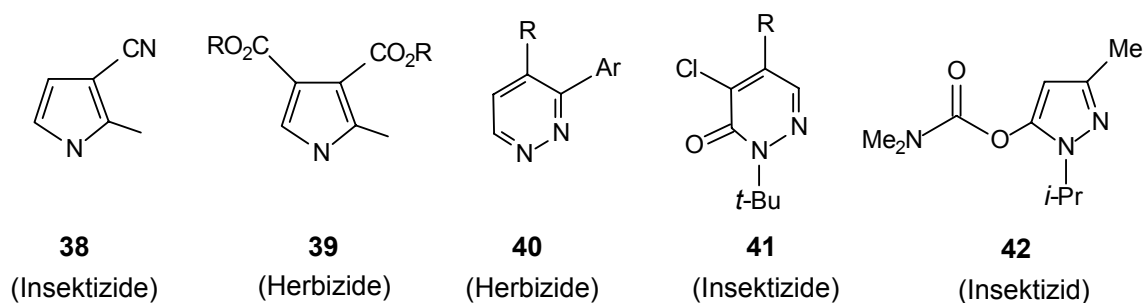


Abb. 12: Strukturen ausgewählter *N*-Heterocyclen mit Anwendung im Pflanzenschutzbereich.

Die Strukturen bzw. Strukturelemente einiger bedeutender *N*-Heterocyclen mit Anwendungsschwerpunkt im Pflanzenschutzbereich sind in Abb. 12 gezeigt. Die beiden Pyrrole **38**^[57] und **39**^[58] werden als Agrochemikalien im Bereich der Insektizide bzw. Herbizide eingesetzt, gleiches gilt für das Pyridazin **40**^[59] und das Pyridazinon **41**^[60]. Der Pyrazolester **42**^[61], unter dem Handelsnamen Islan bekannt, wird als Insektizid

eingesetzt. Die Bedeutung von *N*-Heterocyclen als industriell relevante Verbindungen ist gegeben, deren Aufbau aus Biomasse konnte im Kapitel 5 gezeigt werden. Industrielle Verfahren zu etablieren, die statt petrochemischen- nachwachsende Rohstoffe als Ausgangsverbindungen verwenden, sollten dort ihre Chance haben, wo entsprechend petrochemisch generierte Substanzen Defizite bezüglich der strukturellen Eigenschaften besitzen, die Zucker von vornherein mit in die Produkte einbringen können. Denn gerade wo Bioabbaubarkeit, Chiralität und Hydrophilie gefragt sind, könnten entsprechend glycosylierte Heterocyclen vorteilhafte Eigenschaften im Anwendungsprofil besitzen und eine Konkurrenz zu ihren petrochemisch hergestellten strukturverwandten Verbindungen darstellen.

7. Pharmakokinetik von Wirkstoffen

Der überwiegende Teil synthetisch produzierter Wirkstoffe enthält mindestens ein heterocyclisches System. In der Regel sind die hergestellten Substanzen hydrophob und bei der Applikation stellt sich somit die Frage nach deren Verteilung und Resorption im Organismus^[62], die maßgeblich von der Löslichkeit und somit der Hydrophilie abhängt. Eine für den Stofftransport entscheidende Kenngröße, die sich aus den strukturellen Eigenschaften ergibt ist die Pharmakokinetik.^[63] Dieser Begriff beschreibt die Verteilung eines Medikaments im Organismus, während Pharmakodynamik dessen Wechselwirkung mit einem spezifischen Zielsystem beschreibt. Beide Kenngrößen hängen von den Stoffeigenschaften der Wirkstoffe ab, und diese ergeben sich aus deren Struktur. Als ein weiteres Kriterium ist die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen wichtig, die möglichst hoch sein soll. Sie beschreibt den Anteil an Substanz, der nach erfolgter Applikation letztlich den Wirkort erreicht.

Bei zahlreichen Substanzen ist zur Applikation der Zusatz von Emulgatoren bzw. Cosolventien^[62] nötig, um eine Solubilisierung im Organismus zu erreichen. Nicht selten werden zu diesem Zweck Zucker eingesetzt, um den Transport eines Wirkstoffs und die anschließende Resorption zu unterstützen.^[64, 65] Als Beispiel seien hier Cyclodextrin-Einschlussverbindungen erwähnt. Bei Cyclodextrinen (CD) handelt es sich um die wohl bekannteste Klasse cyclischer Oligosaccharide. Sie entstehen beim enzymatischen Abbau von Stärke durch Cyclodextrin-Glucosyltransferasen (CGTasen), z. B. aus *Bacillus macerans*.^[66, 67] Im allgemeinen ist dieser Vorgang unspezifisch bezüglich der

Ringgröße und liefert ein Gemisch von Cyclodextrinen mit sechs bis acht Glucoseeinheiten (Abb. 13).

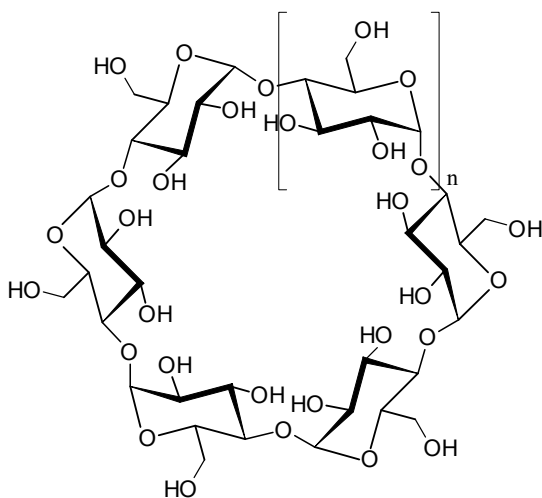


Abb. 13: Struktur der beim enzymatischen Abbau von Stärke entstehenden Cyclodextrine.^[66, 67]

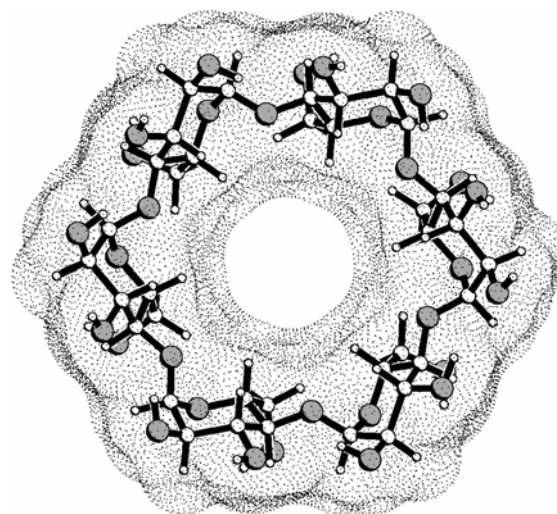


Abb. 14: Minimumenergie-Struktur von α -CD mit molekularer Kontaktoberfläche in punktierter Form.^[68, 69]

Die Minimumenergie-Struktur^[68] von α -CD mit darübergelegter molekularer Kontaktoberfläche^[69] in punktierter Form ist in Abb. 10 gezeigt. Man erkennt deutlich den Hohlraum im Innern des α -CD Moleküls, der als Kavität bezeichnet wird. Berechnungen der Lipophilie-Verteilung ergeben für dieses Molekül eine Hydrophobie, die weit ins Innere der Kavität reicht, während der äußere Bereich sehr hydrophil ist. Diese Eigenschaften macht man sich zu Nutze, indem man hydrophobe Fremdmoleküle ins Innere der Kavität einlagert, somit die Löslichkeit z. B. von Wirkstoffen erhöht, um sie in wässrigen Lösungen besser transportieren zu können.^[67, 70]

Als Beispiel soll die Cycodextrin-Einschlussverbindung **43a** mit dem Schleifendiuretikum Furosemid **44**^[63] (Abb. 15) angeführt werden, dessen Löslichkeit durch Komplexbildung mit einem Cyclodextrinderivat um das 24-fache gesteigert werden konnte.^[71]

Trotz dieser Möglichkeiten kann ein stärkerer Solubilisierungseffekt durch Derivatisierung von Wirkstoffen mit polaren Gruppen erreicht werden. Es können Löslichkeiten erreicht werden, die um den Faktor 1000 höher liegen als bei den reinen hydrophoben Wirkstoffgerüsten.^[72] Somit spricht dies dafür, auf Zucker basierende

Wirkstoffe herzustellen, die aber mindestens eine hydrophile Gruppe in Form eines Zuckerrests tragen.

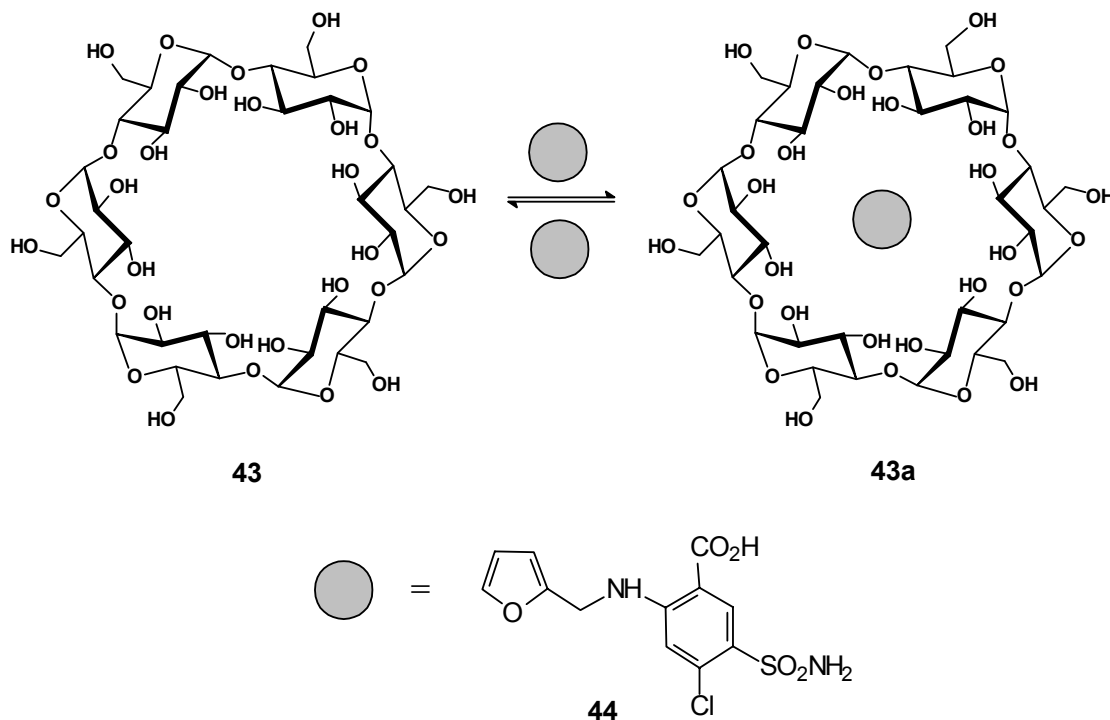


Abb. 15: Prinzip der Komplexierung eines Wirkstoffs mit Cyclodextrinen am Beispiel von Furosemid

Es gibt bereits einige Beispiele, bei denen bekannte Wirkstoffe aus Zuckern generiert werden konnten und die im Gegensatz zu den Originalen mit hydrophilen Zuckerresten ausgestattet sind (Abb. 16). Das Furosemid-Analog **45** kann ausgehend von GMF (**9**) erhalten werden und ist mit einer Glucosylmethylseitenkette versehen.^[47]

Daneben konnte ebenfalls auf GMF-Basis ein dem quartärnären Pyridiniumsalz Dobendan[®] **46**^[73] (Bakteriostatikum^[64]) analoges Produkt **47** mit entsprechend glycosylierter Seitenkette generiert werden.^[75] Auch zum Cholinesterase-Inhibitor Pyridostigminbromid^[76] (Mestinon[®], **48**) wurde ausgehend von GMF (**9**) ein Glucosyloxymethyl-substituiertes Analogon **49**^[77] dargestellt.

Alle drei gezeigten Verbindungen (**45**, **47**, **49**) sollten bezüglich der Hydrophilie deutlich verbesserte Eigenschaften, was die Solubilisation im Organismus angeht, gegenüber ihren nicht glycosylierten Partnern (**34**, **46**, **48**) besitzen.

Ein weiterer Vorteil von Wirkstoffen mit glycosidisch gebundenen Zuckerresten bezüglich Resorption, Verteilung und Bioverfügbarkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass im Enzymsystem des menschlichen Körpers glycosidische Bindungen gespalten werden können. Dies ist im Hinblick auf die Freisetzung des Wirkstoffs am Wirkort mit entscheidend. So könnte ein glycosidisch gebundener Wirkstoff zunächst hervorragend bis an den Zielort transportiert und im Anschluss durch Spaltung der glycosidischen Bindung freigesetzt werden.

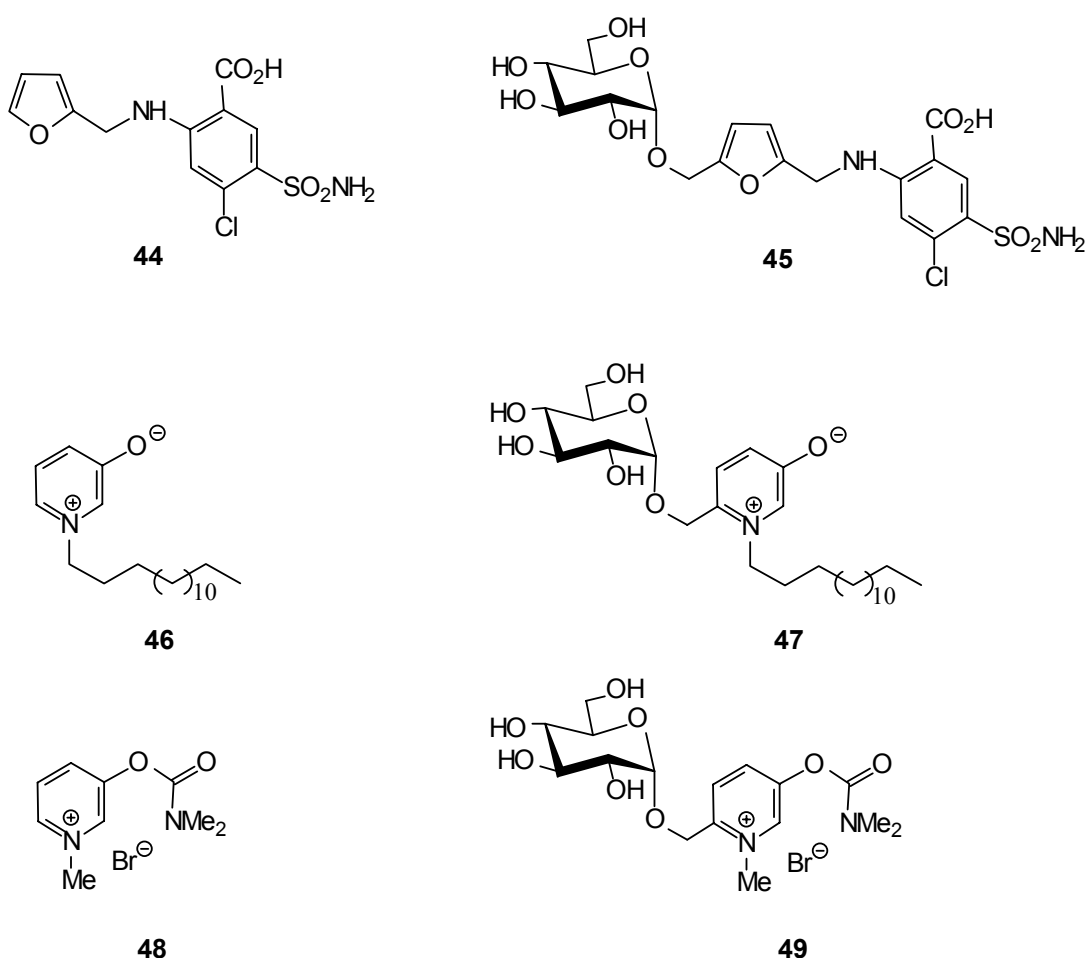


Abb. 16: Gegenüberstellung von bekannten Wirkstoffen mit den GMF-basierenden glucosylierten Analoga

Dieses Prinzip eines Wirkstoffs, bei dem der hydrophile Substituent als Carrier Gruppe fungiert, wird als Prodrug-Konzept (Abb. 17) bezeichnet.^[78] Danach können durch Anbindung eines Wirkstoffs an eine hydrophile Trägergruppe mehrere Vorteile im Hinblick auf ein gezieltes Wirkstoffdesign erreicht werden:

- Beeinflussung von Löslichkeit, Resorption und Verteilung
- Verringerung der Toxizität
- Wirkortspezifität

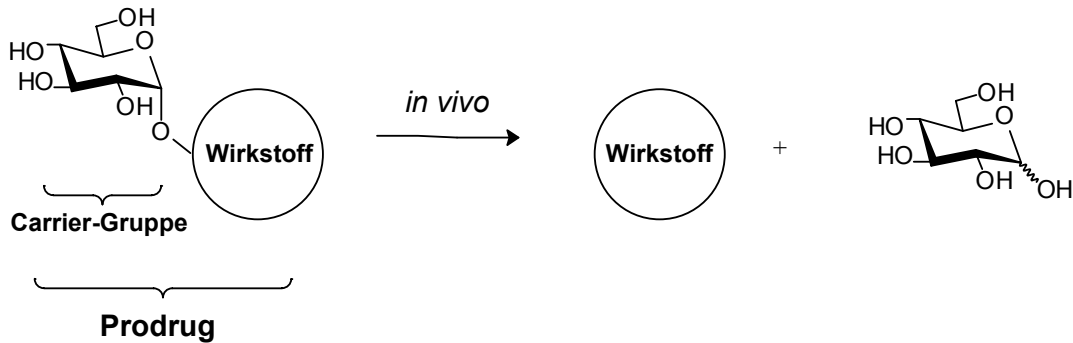


Abb. 17: Das Prodrug-Konzept am Beispiel eines Wirkstoffs mit α -glucosidisch gebundener Carrier-Gruppe

Die große Vielfalt an natürlich zur Verfügung stehenden Zuckern ermöglichten bei deren Einsatz als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Wirkstoffen ein sogenanntes „Finetuning“. Dies bedeutet, dass je nach Wahl des Zuckersubstituenten und seiner Verknüpfung spezifisch glycosylierte Verbindungen hergestellt werden können. Allein die Tatsache, dass eine α - oder β - glycosidische Bindung im Wirkstoff vorliegt, kann dessen Eigenschaften bezüglich der Pharmakokinetik wesentlich beeinflussen. Damit könnten Wirkstoffe mit Zucker als Carriergruppe gezielt zu gewissen Bereichen im Organismus transportiert werden, da die Stabilität des hydrophilen Substituenten von seiner Art und der Verknüpfung mit dem Wirkstoff abhängt.^[79]

8. Motivation und Arbeitsziele

Die in großem Umfang natürlich zur Verfügung stehenden nachwachsenden Kohlenhydrate blieben bislang weitgehend ohne industrielle Bedeutung. Im Hinblick auf eine zu erwartende Verschlechterung der Versorgung mit fossilen Rohstoffen sollten sie aber bezüglich des Preises und der Herstellungskosten mehr und mehr konkurrenzfähig werden.

Vor diesem Hintergrund benötigt man geeignete Verfahren einer Transformation dieser komplexen Verbindungen in geeignete für die Industrie verwertbare Ausgangsmaterialien. Eine Umwandlung in ungesättigte *N*- und *O*-Heterocyclen erscheint besonders erstrebenswert. Diese Methoden müssen allerdings in kurzen Reaktionssequenzen und guten Ausbeuten möglichst ohne den Einsatz von Schutzgruppen die geforderten Verbindungen liefern.

Besonders vorteilhaft scheint die Generierung von Strukturen, bei denen die Eigenschaften der Zucker (Hydrophilie, Chiralität und Bioabbaubarkeit) nicht vollkommen verschwinden, sondern vielmehr mit in die Produkte eingebracht werden. Denn vor allem dort, wo diese Eigenschaften benötigt werden, sollten die aus Biomasse hergestellten Verbindungen Marktchancen gegenüber ihren petrochemisch produzierten Konkurrenten besitzen.

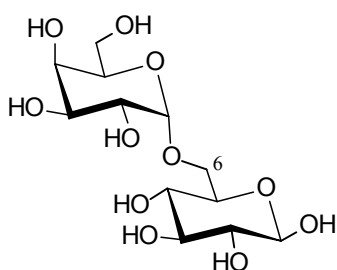
Als konkrete Ziele meiner Arbeit können vor diesem Hintergrund vier wesentliche Aspekte genannt werden:

- Übertragung der anhand von Isomaltulose (**6**) erarbeiteten Pyrazol-Synthesen auf die Disaccharide Melibiose (**50**), Leucrose (**51**) und Gentiobiose (**52**).
Derivatisierung der Pyrazolbausteine zur Herstellung höher veredelter Folgeprodukte wie grenzflächenaktive Substanzen und Wirkstoffanaloga.
- Optimierung des Zugangs zu Chinoxalinen ausgehend von Disacchariden bei Verwendung verschiedener Diamine zur Cyclisierung. Synthese von Flavazolen als Folgeprodukte der Chinoxalinsynthesen.
- Weiterentwicklung der Umlagerung von Disaccharidaldosen in deren Ketoform und anschließende Dehydratisierung zu Furfuralen am Beispiel der Melibiose.
- Darstellung neuartiger Disaccharidfurane mit dem Hintergrund einer dem GMF (**9**) analogen Folgechemie und dem damit verbundenen Zugang zu einer Vielzahl an glycosylierten *N*- und *O*-Heterocyclen.

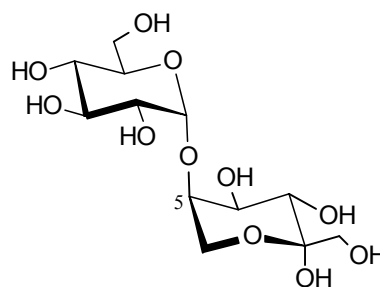
II Ergebnisse

1. Zur Überführung von Zuckern in Pyrazole

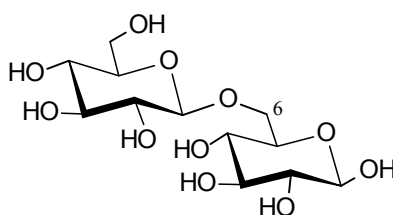
Wie bereits in der Einleitung erwähnt sind Pyrazole aus den Osazonen von entsprechenden Pentosen, Hexosen und reduzierenden Disacchariden durch Erhitzen mit Acetanhydrid zugänglich.^[80] Die in der Literatur erreichten Ausbeuten sind hier allerdings oftmals nicht befriedigend, auch fehlt bisher eine breite Anwendung dieser Synthesen auf reduzierende Disaccharide. Die bereits von Diehl^[55] erarbeitete leistungsfähige Überführung von Isomaltulose (**6**) in Pyrazole soll nun auf die Disaccharide Melibiose (**50**), Leucrose (**51**) und Gentiobiose (**52**) erweitert werden. Interessant erscheint hierbei vor allem deren unterschiedliche Verknüpfung bezüglich der beiden Monosaccharideinheiten, was im Hinblick auf die Vielfalt der entstehenden Glycosylierungsmuster der Produkte von Bedeutung ist.



Melibiose (**50**)



Leucrose (**51**)

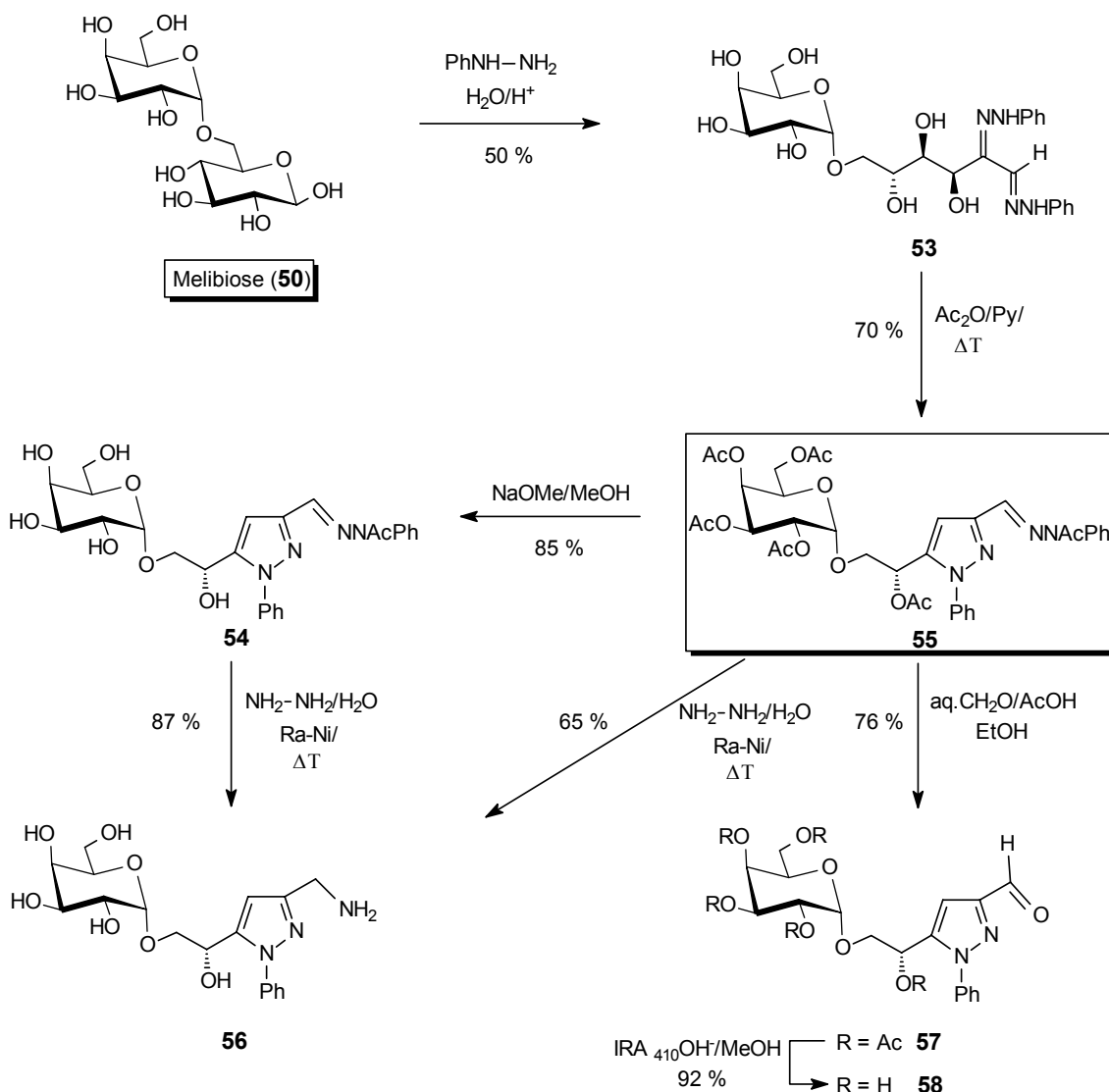


Gentiobiose (**52**)

Bei Melibiose (**50**), einem Bestandteil der Raffinose^[81a], handelt es sich um eine 6-*O*-(α -D-Galactopyranosyl)-D-glucopyranose. Leucrose (**51**), eine 5-*O*-(α -D-Glucopyranosyl)-D-fructose, kann durch Transglucosidierung von Saccharose mit Hilfe des Enzyms *Dextranucrase* hergestellt werden.^[81b] Gentiobiose (**52**) findet sich in der Enzianwurzel (*Gentiana officinalis* L.) als Teilstruktur des Trisaccharids Gentianose und besteht aus einer β -D-Glucopyranoseeinheit, die an die 6-*O*-Position einer zweiten Glucopyranose geknüpft ist.^[81c]

1.1. Pyrazole aus Melibiose

- (1) Setzt man Melibiose (**50**) mit Phenylhydrazin unter sauren Bedingungen um, lässt sich das entsprechende Osazon **53** in 50proz. Ausbeute isolieren. Da beim Abkühlen der Reaktionsmischung das Produkt in Form gelber Kristalle ausfällt und problemlos aus Wasser/Ethanol umkristallisiert werden kann, ist diese Reaktion auch im 100 g Maßstab durchführbar.



- (2) Bei der Umsetzung des Melibiose-Osazons **53** mit Acetanhydrid wird nach 1.5 h eine maximale Konzentration an Pyrazol **55** im DC nachgewiesen. Bei längerer Reaktionszeit wird eine zunehmende Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Die Ausbeute von 70% erscheint dabei befriedigend, zumal eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erforderlich ist. Damit ist in lediglich zwei Reaktionsschritten

der Aufbau des Pyrazolsystems ausgehend von Melibiose möglich, beide Umsetzungen sind auch im Labormaßstab von 100 g durchführbar.

Folgechemie des aus Melibiose generierten Pyrazols **55**

Mit der gezeigten zweistufigen Synthese des Pyrazolsystems ist ein Teil der Aufgabenstellung dieser Arbeit bereits erfüllt worden. Neben der kurzen Reaktionssequenz zu *N*-Heterocyclen ist allerdings auch deren Funktionalisierung und Folgechemie ein wesentlicher Aspekt. Für spätere Anwendungen der hergestellten Pyrazole ist zunächst die Wasserlöslichkeit ein wichtiges Kriterium und dieses macht die Abspaltung der Acetate nötig, um die Hydrophilie zu erhöhen.

- (3) Dies ist ausgehend vom Pyrazol **55** unter Zemplén Bedingungen nahezu quantitativ durchführbar. Mit Natriummethoxid kann die Entacetylierung zu **54** in 85proz. Ausbeute durchgeführt werden, das *N*-Acetat der Hydrazongruppe wird unter diesen Bedingungen nicht abgespalten.
- (4,5) Weitere Ansatzpunkte für eine Folgechemie bietet die exocyclische Hydrazongruppierung. Durch Umhydrazonisierung mit reaktiven Carbonylverbindungen sollte der zugrundeliegende Aldehyd freigesetzt werden. Somit kann aus Pyrazol **55** der entsprechend peracetylierte Aldehyd **57** durch Umsetzung mit wässrigem Formaldehyd erhalten werden. Die Ausbeute von 76% ist auch hier wieder wegen der abschließenden Reinigung an Kieselgel als hervorragend anzusehen. Die Abspaltung der Acetate zum hydrophilen Pyrazolaldehyd **58** gelingt unter Zemplén-Bedingungen mit 92proz. Ausbeute nahezu quantitativ.
- (6) Neben der somit generierten Aldehydfunktion ist die Aminogruppe eine der wichtigen Funktionalitäten in der organischen Chemie. Auch diese kann aus dem Phenylhydrazon des Pyrazols **55** synthetisiert werden. Prinzipiell sollte die Reduktion mit Standardmethoden durchführbar sein. Frühere Arbeiten^[75a] zeigten jedoch, dass sich die *N*-acylierte Hydrazongruppe als äußerst stabil gegenüber einer Reduktion erweist. Mit komplexen Hydriden bzw. Raney-Nickel und Wasserstoff tritt keine Reaktion ein, Während unter Druck der Pyrazolring mit hydriert werden kann. Als günstigste Methode zur Darstellung des hydrophilen Pyrazolamins **56** erweist sich die Hydrierung mit Raney-Nickel in Hydrazinhydrat. Geht man vom peracetylierten Pyrazol **55** aus kann **56** in 65proz. Ausbeute dargestellt werden. Das Hydrazinhydrat bewirkt dabei zum

einen die Verseifung der Acetamidgruppe sowie der *O*-Acetate und liefert ebenfalls den für die anschließende Reduktion benötigten Wasserstoff.

Auch das hydrophile Phenylhydrazon **54** lässt sich in Gegenwart von Hyrazinhydrat und Raney-Nickel in das Amin **56** umwandeln. Da hier nicht die *O*-Acetate verseift werden müssen, ist die Reaktionszeit deutlich verkürzt und die Ausbeute liegt mit 87% höher als bei dem peracetylierten Edukt. Damit konnten ausgehend vom peracetylierten Pyrazol **55** das hydrophile Pyrazolamin **56** und der Pyrazolaldehyd **58** in 1 bzw. 2 Stufen generiert werden. Beide Verbindungen eignen sich ideal für Folgereaktionen, so kann der Aldehyd beispielsweise reaktiv aminiert, das Amin mit entsprechenden Nucleofugen in S_N-Reaktionen umgesetzt werden.

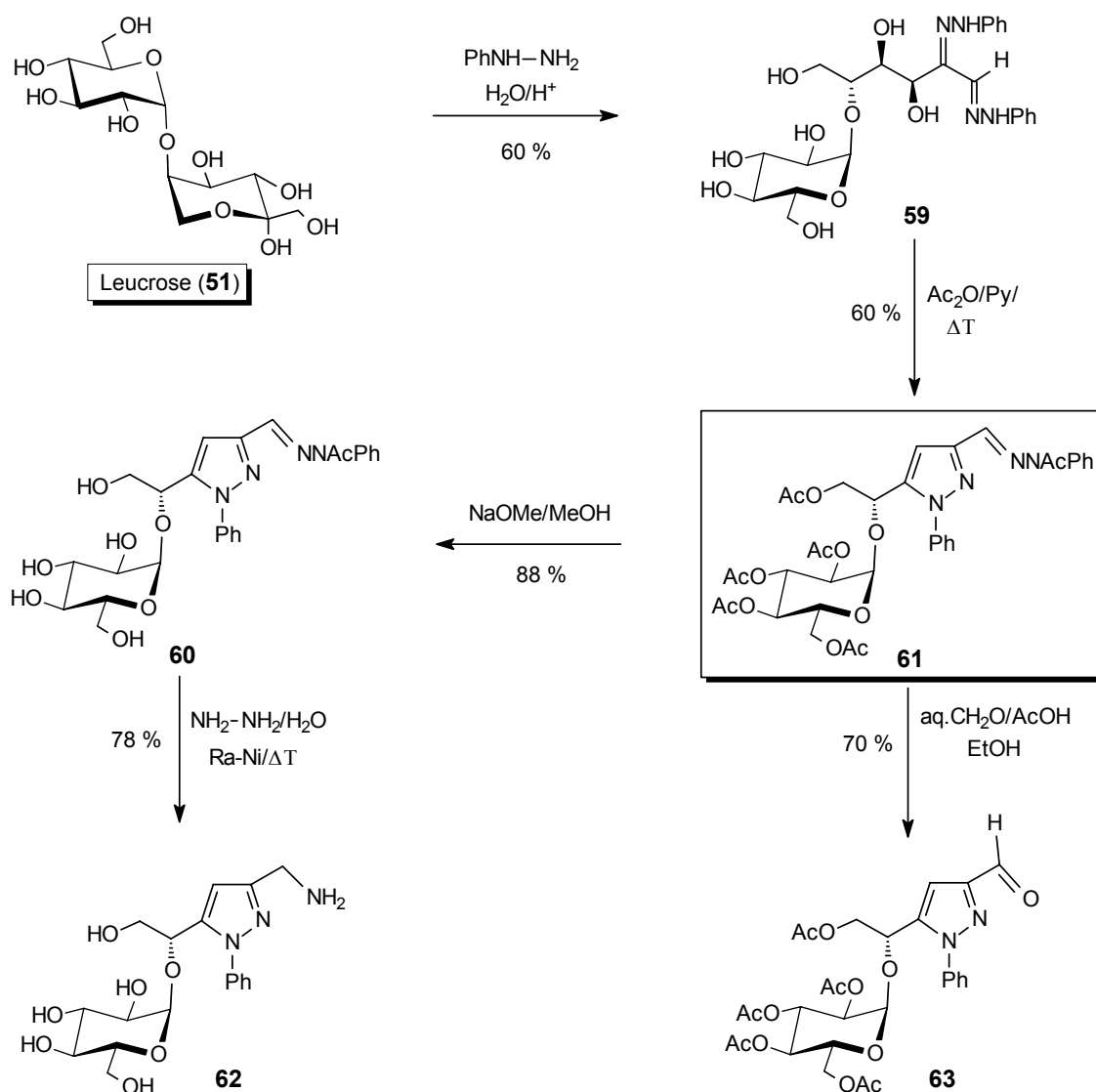
1.2. Pyrazole aus Leucrose

- (7) Die Umsetzung von Leucrose (**51**) mit Phenylhydrazin zum entsprechenden Osazon **59** gelingt unter essigsäuren Bedingungen in 60proz. Ausbeute. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wird aufgearbeitet und man kann das Produkt in kristalliner Form isolieren.
- (8) Der anschließende Ringschluss zum peracetylierten Pyrazol **61** gelingt in siedendem Acetanhydrid mit 60proz. Ausbeute. Auch hier kann das Produkt nach erfolgter Aufarbeitung aus Ethanol kristallisiert werden. Da beide Reaktionsschritte folglich kristalline Produkte liefern, sind sie im 100 g Maßstab durchführbar. Durch den Einsatz von Leucrose als Edukt hat man nun mit dem Peracetat **61** ein Pyrazol aufgebaut, das den Zuckersubstituenten an der 1'-Position der Ethylseitenkette trägt. Im Falle der dargestellten Melibiosepyrazole sitzt die α -D-Galactoseeinheit an der 2'-Position der Ethylseitenkette.

1.2.1. Folgechemie des aus Leucrose hergestellten Pyrazols **61**

- (9,10) Ausgehend von **61** war die Entacetylierung problemlos unter Zemplén Bedingungen mittels Natriummethoxid in Methanol möglich und führte zum hydrophilen Pyrazolhydrazon **60**. Die 88proz. Ausbeute erscheint sehr befriedigend, zumal ein chromatographischer Reinigungsschritt an Kieselgel erforderlich ist. Ausgehend von **60**

kann das Pyrazolamin **62** durch Reaktion mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel in 78proz. Ausbeute generiert werden.



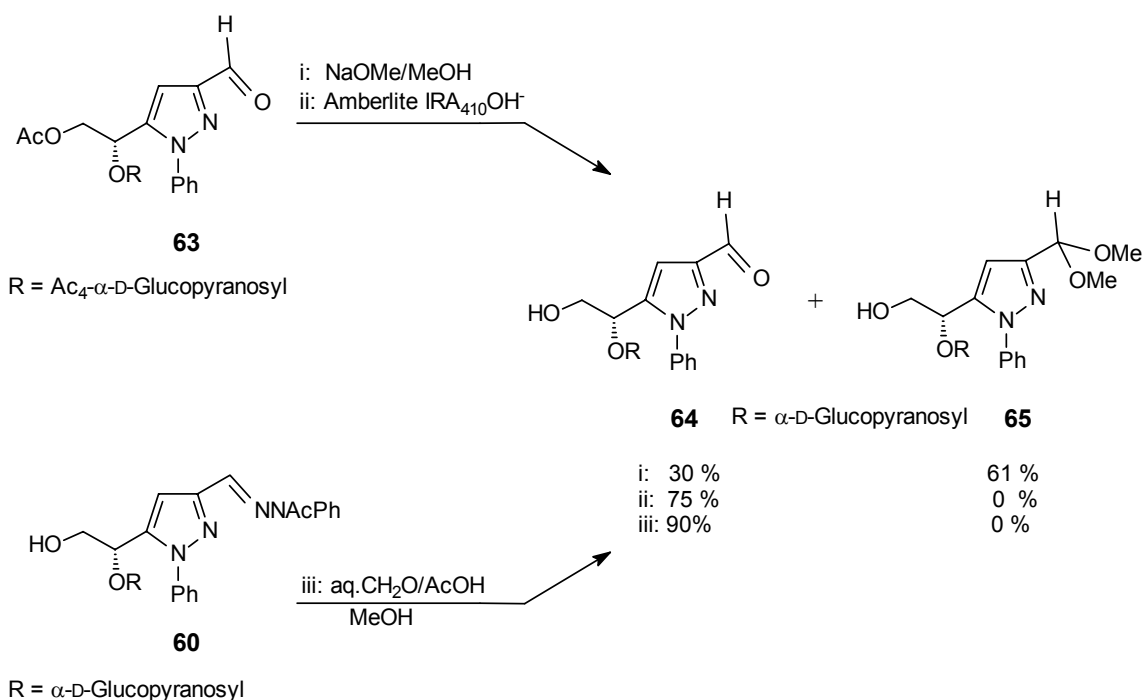
- (11) Die Umhydrazonisierung des Leucrosepyrazols **61** mit wässrigem Formaldehyd liefert in 70proz. Ausbeute den peracetylierten Aldehyd **63**. Die Abspaltung der Acetate zur entsprechend OH-freien Verbindung konnte hier nicht ohne weiteres erfolgen. Dies soll im nächsten Abschnitt ausführlicher behandelt werden.

1.2.2. Entacetylierung von Pyrazolaldehyd **63**

Zur Darstellung eines hydrophilen Pyrazolaldehyds aus Leucrose (**51**) ist es nötig, die *O*-Acetate des Peracetats **63** abzuspalten. Es wurde zunächst versucht, dies mit

Natriummethoxid in Methanol zu erreichen; ein homogenes Produkt konnte dabei aber nicht erhalten werden.

- (12) Bei der Trennung des erhaltenen Produktgemischs an Kieselgel wurden zwei Substanzen isoliert, zum einen der entacetylierte Pyrazolaldehyd **64** in 30% Ausbeute aber auch das entsprechende Dimethylacetal **65** als Hauptprodukt in 61proz. Ausbeute. Es scheint so, dass bei der Aufreinigung an Kieselgel durch dessen sauren Charakter eine Vollacetalbildung mit dem Laufmittelbestandteil Methanol eintritt, aber auch bereits während der Reaktion ist im DC ansatzweise die Bildung zweier Produktflecken zu erkennen. Um dies zu umgehen wurde als Methode der Wahl die Reaktion mit dem basischen Ionentauscher Amberlite IRA₄₁₀ (OH⁻-Form) durchgeführt und bei der Aufreinigung an Kieselgel dem Laufmittelgemisch Triethylamin (1 Vol%) zugesetzt. Dadurch konnte die Acidität des Kieselgels deutlich gesenkt werden, und in 75proz. Ausbeute wurde der gewünschte hydrophile Pyrazolaldehyd **64** isoliert.

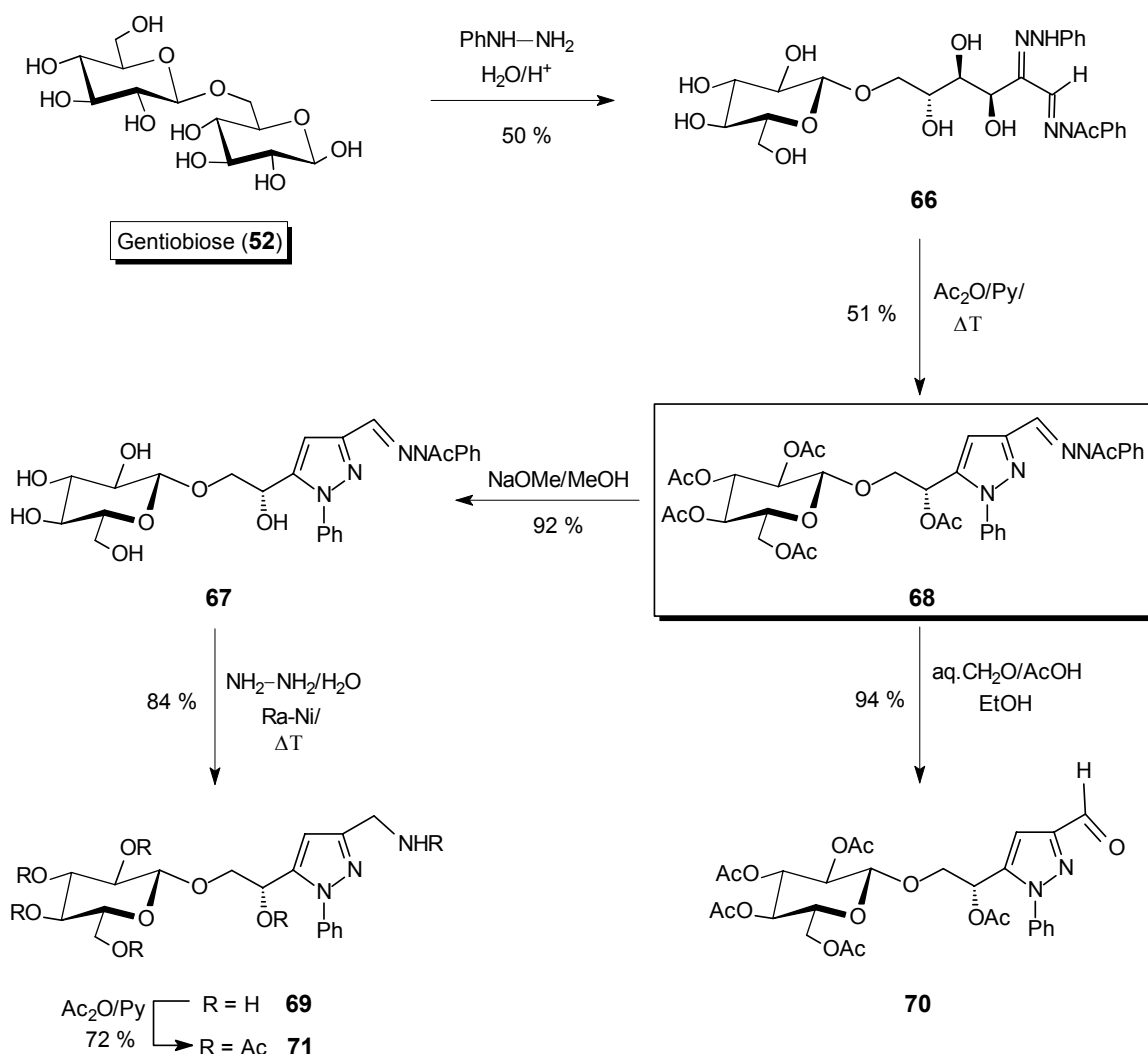


Noch effizienter erscheint es allerdings, die Ent-*O*-acetylierung vor der Umhydrazonisierung zum Aldehyd vorzunehmen, also vom bereits entschützten Phenylhydrazon **60** als Edukt auszugehen. Die Reaktion mit Formaldehyd in Methanol verläuft nahezu quantitativ und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kann der hydrophile Pyrazolaldehyd **64** in 90proz. Ausbeute isoliert werden. Allerdings ist auch hier der Zusatz von 1 Vol% Triethylamin zum verwendeten Laufmittel nötig, um eine Acetalisierung der Carbonylfunktion auf der Kieselgelsäule

zu verhindern. Damit stehen nun zwei effektive Reaktionswege zur Verfügung, um ausgehend vom zentralen Pyrazolbaustein **61** den hydrophilen Aldehyd **64** aufzubauen.

1.3. Pyrazole aus Gentiobiose

Setzt man Gentiobiose (**52**) als Edukt für die erarbeitete Pyrazolsynthese ein, so wird deren β -glycosidische Bindung als Strukturelement in die generierten *N*-Heterocyclen übernommen. Damit tragen die so entstehenden Pyrazole an der Ethylseitenkette einen Glucopyranosylrest, der im Gegensatz zu den bisher synthetisierten Verbindungen β -glucosidisch verknüpft ist.



Dies ist vor allem im Hinblick auf eine potentielle Anwendung dieser Pyrazole im pharmakologischen Bereich interessant, da β -Glycoside deutlich schlechter oder gar

nicht vom menschlichen Stoffwechselsystem abgebaut werden können und somit unverändert in den Blutkreislauf gelangen können.

- (13) Die Osazonbildung der Gentiobiose (**52**) mit Phenylhydrazin in essigsaurem, wässrigen Medium erbringt in 50proz. Ausbeute das Phenylhydrazon **66**. Dieses kann nach erfolgter Aufarbeitung und Umkristallisation in Form gelber Kristalle erhalten werden.
- (14) Die anschliessende Cyclisierung zum zentralen Gentiobiose-Pyrazolbaustein **68** verläuft in siedendem Acetanhydrid nach 1.5 h mit einer 51proz. Ausbeute befriedigend. Längere Reaktionszeiten erhöhen die Ausbeute hier nicht, sondern führen zur Bildung komplexer Nebenproduktgemische. Auch bei diesem Syntheseschritt kann das Produkt aus Ethanol kristallisiert werden, was für ein mögliches „Upscaling“ der Reaktionsansätze wichtig sein kann.

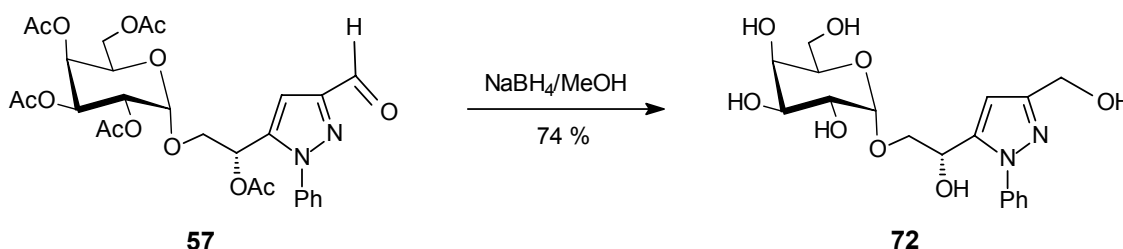
Folgechemie des aus Gentiobiose hergestellten Pyrazols 68

Die Folgechemie des Gentiobiose-derivierten Pyrazols **68** gestaltet sich analog zu der für die beiden anderen Disaccharide bereits beschriebenen.

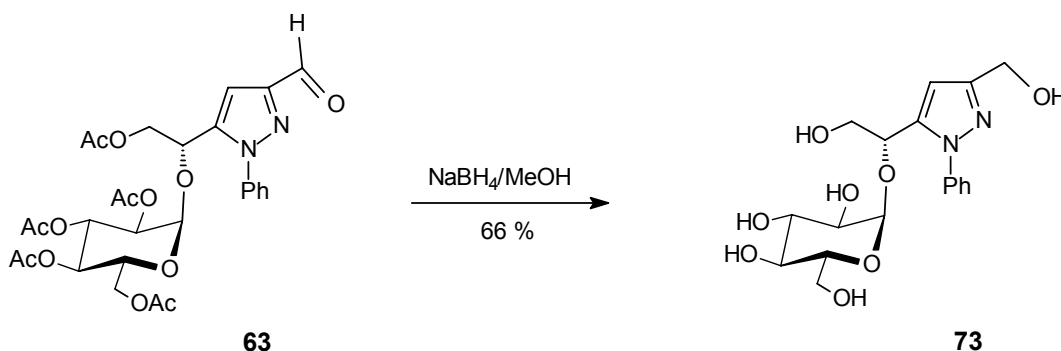
- (15) Die Generierung der Aldehydfunktion erfolgt ausgehend vom peracetylierten Pyrazol **68** durch Umhydrazonisierung der Hydrazongruppe mit wässrigem Formaldehyd in Ethanol. Mit einer Ausbeute von 94% verläuft dieser Reaktionsschritt nahezu quantitativ und erbringt den Pyrazolaldehyd **70**.
- (16,17) Zur Entacetylierung kann die peracetylierte Verbindung **68** unter Zemplén Bedingungen mit Natriummethoxid in Methanol bezüglich ihrer OH-Gruppen verseift werden. Das so erhaltene hydrophile Phenylhydrazon **67** wird dabei in 92proz. Ausbeute erhalten. Um das entsprechende Pyrazolamin **69** zu synthetisieren wird **67** in Hydrazinhydrat gelöst, mit Raney-Nickel versetzt und zunächst bei höherer Temperatur gehalten. Die sofort einsetzende Gasentwicklung zeigt die Entstehung von Wasserstoff aus Hydrazin an, welcher letztlich die Hydrazongruppierung zum freien Amin reduziert. Unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgt auch die Abspaltung der Acetate und das Pyrazolamin **69** kann in 84proz. Ausbeute erhalten werden.
- (18) Dieses wurde Zwecks besserer NMR-Charakterisierung in ein *N*-Acetylamino übergeführt. Dazu wird **69** in Pyridin gelöst und mit einem Überschuss an Acetanhydrid bei 0 °C versetzt. Nach erfolgter Aufarbeitung kann das Peracetat **71** in 72proz. Ausbeute erhalten werden.

1.4. 3-Hydroxymethyl-Pyrazole durch Reduktion der Aldehydgruppe

Für die Darstellung polyhydroxylierter Pyrazole, also solchen, die als Funktionalitäten nur noch Hydroxylgruppen tragen, ist die Reduktion der Aldehydfunktion notwendig. Bei Verwendung starker Reduktionssysteme wie Wasserstoff/Katalysator in Verbindung mit Druck bzw. höheren Temperaturen müsste immer auch mit einer teilweisen Hydrierung des Pyrazolsystems gerechnet werden. Stattdessen wurden für diesen Reaktionsschritt komplexe Hydride, allen voran das billige Natriumborhydrid ins Auge gefasst und zur Reduktion der jeweiligen peracetylierten Pyrazole herangezogen. Mit Hydriden sollten sowohl die Acetate als auch die Carbonylfunktion reduziert werden können.

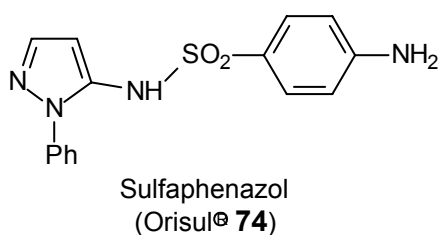


- (19) Setzt man den peracetylierten Aldehyd **57** mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur in Methanol um, so erhält man in 74proz. Ausbeute das perhydroxylierte Melibiosepyrazol **72**. Problematisch ist bei diesem Reaktionsschritt das Entfernen der freiwerdenden Essigsäure, die durch Abspaltung der Acetate entsteht. Dies macht eine säulenchromatoraphische Reinigung an Kieselgel und im Anschluss daran ein mehrfaches Nachdampfen der Produktfraktionen mit Toluol nötig.
- (20) Analoge Reaktion ist mit dem Leucrosepyrazol **63** durchführbar; und hier erhält man unter den gleichen Reaktionsbedingungen das polyhydroxylierte Pyrazol **73** in etwas geringerer Ausbeute von 66%.

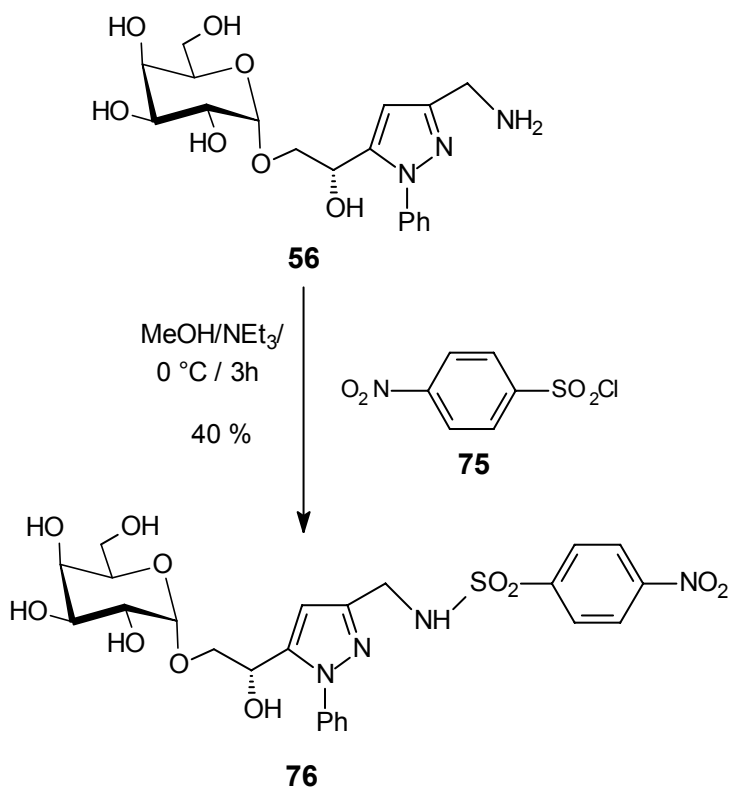


1.5. Überführung hydrophiler Pyrazole in Sulfonamide

In der Literatur finden sich zahlreiche Bakteriostatika des Sulfonamid-Typs, bei denen einige als Strukturelement auch einen Pyrazolring tragen. Als Beispiel soll hier das Sulfaphenazol (Orisul[®]) **74**^[82] genannt werden, das sich von den Bakteriostatika des Sulfonamidtyps durch eine besonders hohe Halbwertszeit auszeichnet. Eine wichtige Eigenschaft unserer Pyrazole aus Disacchariden ist der Verbleib eines kompletten Zuckerrings in der Struktur des jeweiligen *N*-Heterocyclus, was besonders im Hinblick auf die verbesserten Transporteigenschaften durch die erhöhte Hydrophilie aber auch auf die Resorption der Substanz durch Zellmembranen von Bedeutung sein könnte.



Mit der Synthese des Pyrazolamins **56** konnte eine Modellsubstanz für die weitere Umsetzung mit Sulfonsäurechloriden hergestellt werden. Dies soll am Beispiel der Umsetzung von **56** mit *p*-Nitrobenzolsulfochlorid **75** gezeigt werden.



- (21) Bei der Reaktion wird das Pyrazolamin **56** in Methanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Triethylamin (1 Vol%) versetzt. Durch nucleophile Substitution des Chlorids wird bei Zugabe des Sulfonsäurederivates **75** die Sulfonamidgruppe des Produkts **76** gebildet. Die Ausbeute liegt mit 40% etwas unter den Erwartungen, dies ist aber auf die notwendige chromatographische Reinigung an Kieselgel zurückzuführen. Bei sehr polaren Verbindungen vermindert dieser Reinigungsschritt häufig eine bei der Reaktion relativ gute Ausbeute.

Im Hinblick auf die beiden ebenfalls synthetisierten Pyrazolamine **52** und **69** stünden zwei weitere Verbindungen zur Umsetzung mit Sulfonsäurechloriden bereit. Durch die unterschiedliche Verknüpfung der Zuckersubstituenten könnten dann bestimmte pharmakologische Eigenschaften der entstehenden Sulfonamide gezielt beeinflusst werden.

1.6. Grenzflächenaktive Pyrazole

Im Hinblick auf die Umweltfreundlichkeit nichtionischer Tenside (Niotenside) hat deren Bedeutung in den letzten Jahren, was den globalen Verbrauch betrifft deutlich zugenommen. Obgleich anionische Tenside weiterhin unangefochten bezüglich ihres Verbrauchs an der Spitze aller verwendeten Tenside stehen, besitzen die Niotenside eine Reihe von Vorteilen. Neben einer deutlich niedrigeren Dosierung ist die geringe Empfindlichkeit gegenüber der Wasserhärte eine herausragende Eigenschaft.^[83]

Betrachtet man nichtionische Tenside auf Kohlenhydratbasis (Abb.18), so besitzen diese hervorragende dermatologische Eigenschaften und eröffnen damit neben dem Einsatz in Spül- und Reinigungsmitteln auch eine breite Anwendung im Bereich der pflegenden Kosmetik^[84]. Ganz allgemein werden solche Tenside durch den Umsatz von Kohlenhydraten mit natürlichen Fetten und Ölen hergestellt und sind folglich problemlos biologisch abbaubar.

Die bekanntesten Vertreter dieser Tensidgruppe sind die Alkylpolyglycoside (APG, **3**), die vom größten Anbieter, der Henkel KGaA (Düsseldorf) mit einer Jahresproduktion von etwa 80 000 Tonnen hergestellt werden.^[13,14] Diese Tensidgruppe wurde im übrigen als erste in die günstige Wassergefährdungsklasse 1 eingestuft. Auch ausgehend von Saccharose werden entsprechende Monofettsäureester hergestellt und als Tenside verwendet. Als Beispiel sei hier der Saccharose-monododecylester (LSE, **77**) erwähnt,

der gemeinsam mit vergleichbaren Derivaten eine Jahresproduktion von ca. 2000 Tonnen aufweist.^[14]

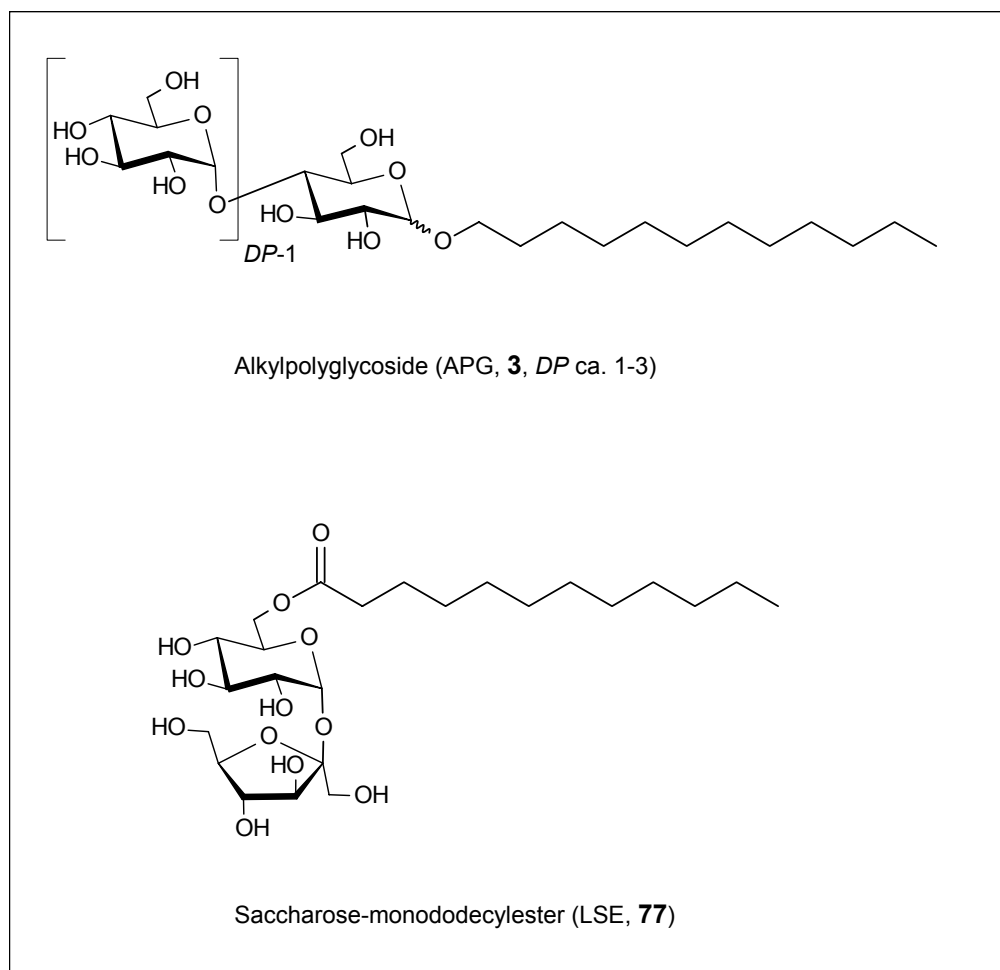
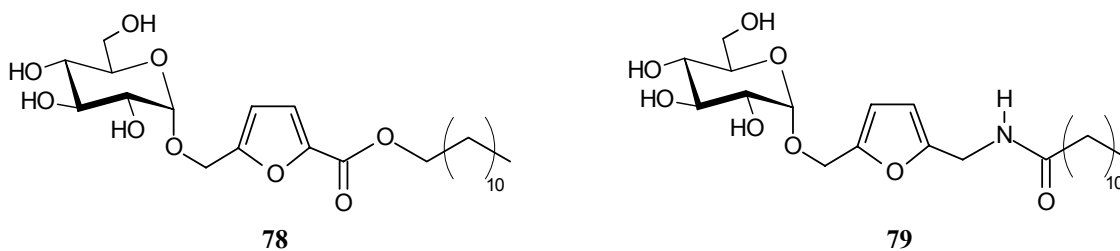


Abb.18: Beispiele für nichtionische Tenside auf Basis nachwachsender Rohstoffe: APG (**3**) und LSE (**77**).

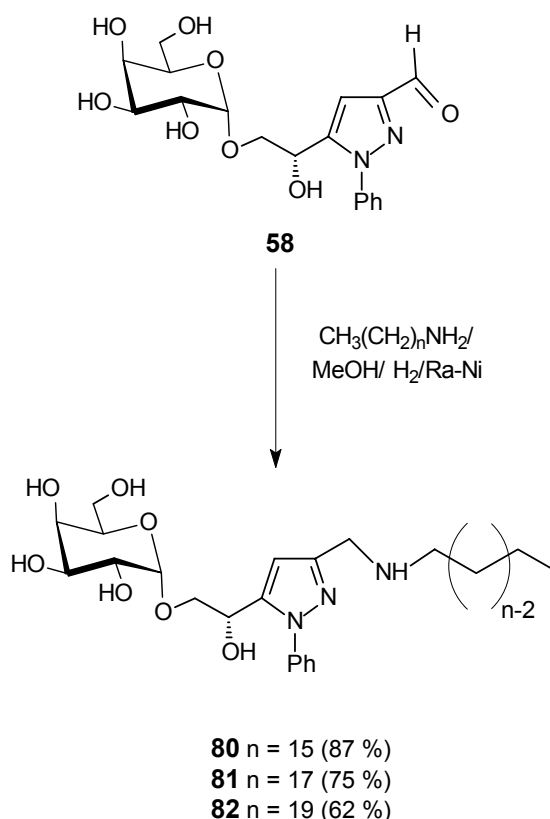
Auch im Bereich der Flüssigkristalle sind auf Kohlenhydratbasis aufgebaute amphiphile Substanzen bezüglich ihrer Eigenschaften hin untersucht worden.^[25] Bei den dafür verwendeten Modellverbindungen ist eine lange Alkylkette über einen Furanring an einen pyranoiden α -D-Glucosering gebunden.



Als Beispiele seien die beiden grenzflächenaktiven Substanzen **70** und **71** gezeigt; die lange Alkylkette ist entweder über eine Esterbindung oder eine Amidbindung mit dem Furanring verknüpft. Verbindungen solcher Art besitzen hervorragende Eigenschaften als Flüssigkristalle.^[25] Aus den in dieser Arbeit erstmals dargestellten Pyrazolaldehyden und Pyrazolaminen sollten sich ebenfalls entsprechende amphiphile Verbindungen herstellen lassen, deren Anwendungspotential im Bereich nichtionischer Tenside oder der Flüssigkristalle liegen könnte.

1.6.1. Reduktive Aminierung von Pyrazolaldehyden

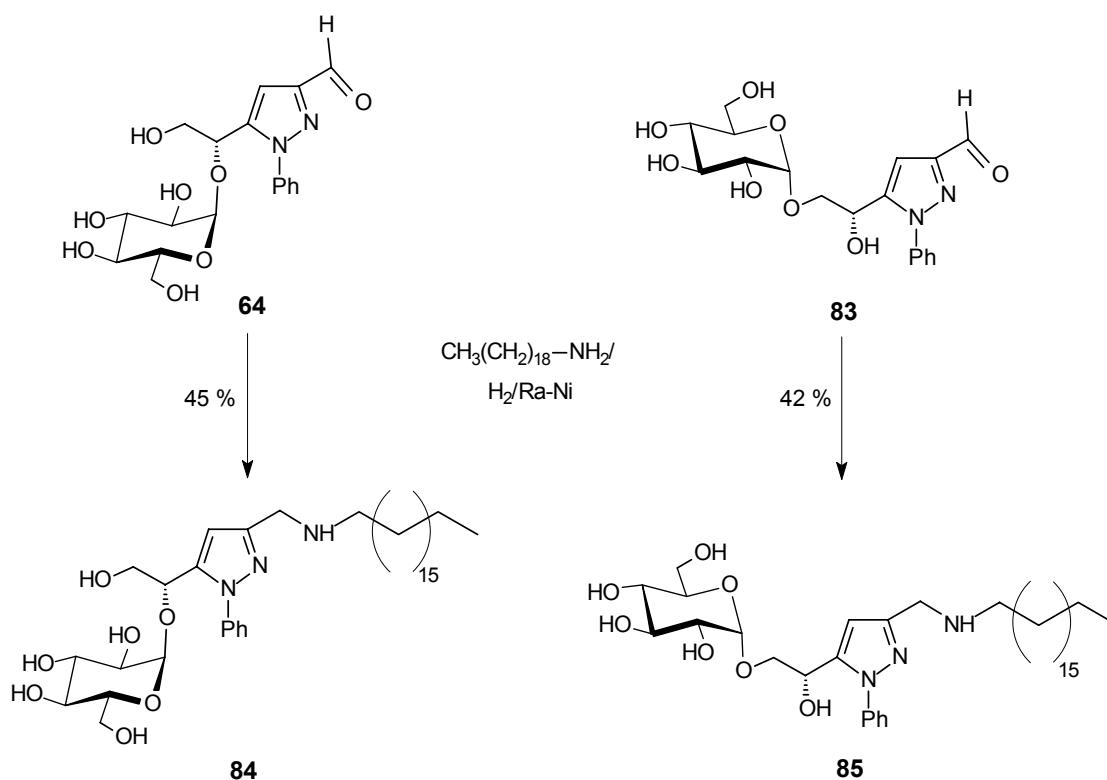
Ausgehend von den aus Melibiose und Leucrose entstammenden Pyrazolaldehyden **58** und **64** sollte die Darstellung grenzflächenaktiver Substanzen durch reduktive Aminierung mit Fettaminen möglich sein.



(22-24) Setzt man den aus Melibiose zugänglichen Pyrazolaldehyd **58** mit den langkettigen Fettaminen Hexadecylamin, Octadecylamin bzw. Didecacylamin in Gegenwart von Wasserstoff und dem heterogenen Katalysator Raney-Nickel um, so lassen sich die

entsprechenden amphiphilen Produkte **80**, **81** und **82** in den angegebenen Ausbeuten isolieren. Die Kettenlängen der hydrophoben Alkylketten sind mit 16, 18 und 20 C-Atomen deutlich länger als die der APG (**3**) oder vergleichbarer nichtionischer Tenside. Als problematisch erwiesen sich bei diesen Reaktionen zwei Dinge. Zum einen die Löslichkeit der Fettamine in dem verwendeten Lösungsmittel Methanol, was zu den abnehmenden Ausbeuten bei steigender C-Kettenlänge führt. Zum anderen sind die langkettigen Amine aufgrund ihrer schlechten Flüchtigkeit nicht ohne weiteres aus dem Produktgemisch abzutrennen und können daher nicht im großen Überschuss eingesetzt werden. Dies wirkt sich ungünstig auf das Kondensationsgleichgewicht zum intermediär gebildeten Imin aus, somit konnte als Nebenprodukt bei allen Reaktionen das perhydroxylierte Pyrazol **72** nachgewiesen werden (DC). Glücklicherweise ist der Anteil dieser Nebenreaktion niedrig und die Ausbeuten im Bereich 60-80 Prozent durchaus akzeptabel.

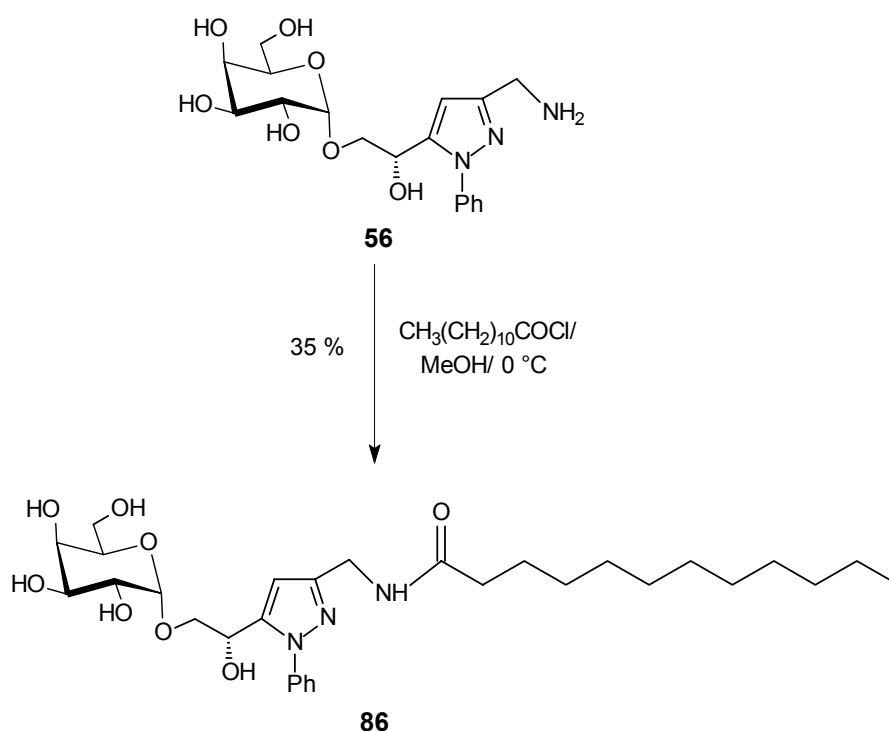
- (25,26) Auch die beiden aus Leucrose und Isomaltulose zugänglichen Aldehyde **64** und **83**^[55] konnten mit Octadecylamin reaktiv aminiert werden. Die Ausbeuten liegen mit 45% und 42% deutlich niedriger als bei dem vergleichbaren Melibiosederivat **81**. Dies ist in diesem Fall auf die intensivere Aufreinigung der Produkte **84** und **85** zurückzuführen, da beide für tensidometrische Messungen (vgl. Ergebnisse, 1.6.3.) eingesetzt werden sollten und daher zweimal an einer Kieselgelsäule gereinigt worden sind.



Dies führt aufgrund des polaren Zuckerrestes und darausfolgend, der Verwendung eines polaren Laufmittels, zu Ausbeuteverlusten bei dem Chromatographieprozess. Für die Messungen sollte aber ein hochreines Produkt zur Verfügung stehen, um deren Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

1.6.2. Selektive *N*-Acylierung eines Pyrazolamins

- (27) Neben der Methode der reduktiven Aminierung kann eine längere C-Kette auch durch nucleophile Substitution eines Amins mit Fettsäurechloriden eingeführt werden. Benutzt man diese Methode für das Pyrazolamin **56** und setzt es mit einem Äquivalent an Laurinsäurechlorid bei 0 °C um, kann das Amid **86** in 35proz. Ausbeute isoliert werden.



Die Ausbeute zeigt, dass diese Reaktion im Vergleich zur reduktiven Aminierung Nachteile aufweist, deren Gründe sich aus der Vielzahl vorhandener Hydroxylgruppen beim Edukt ergeben. Zwar ist die Aminfunktion durch die größere Reaktivität gegenüber den OH-Gruppen bei einer *N*-Acylierung deutlich bevorzugt, dennoch findet teilweise eine Veresterung der freien Hydroxylgruppen bei **56** statt. Aus diesem Grund ist auch ein großer Überschuss an Acylierungsreagenz nicht einsetzbar, was die Ausbeute limitiert.

Die gezeigten Synthesen zu amphiphilen Verbindungen ausgehend von Disaccharidpyrazolen beweisen, dass hier großes Potential besteht, mittels kurzen Reaktionssequenzen und guten Ausbeuten die angestrebten grenzflächenaktiven Verbindungen aufzubauen.

1.6.3. Tensidometrische Eigenschaften der generierten amphiphilen Pyrazole

Nach der Synthese von langkettigen Pyrazolaminen und Amiden sollten von zwei ausgewählten Verbindungen (**84**, **85**) deren tensidometrische Eigenschaften bestimmt werden. Ein Vergleich der erhaltenen Werte mit denen bereits bekannter Tenside soll zeigen, ob die synthetisierten Verbindungen bezüglich ihrer Eigenschaften konkurrenzfähig wären.

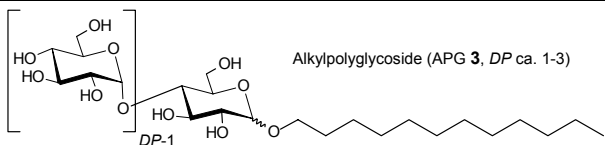
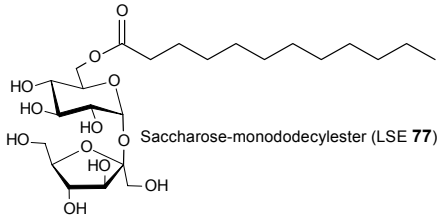
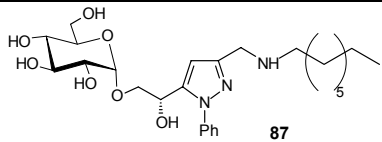
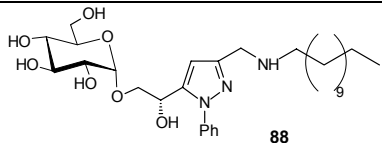
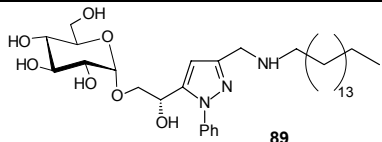
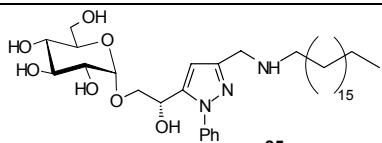
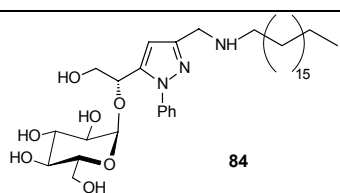
Charakteristikum grenzflächenaktiver Substanzen ist deren Anreicherung an der Phasengrenze zweier Systeme und die sich dadurch ergebende Absenkung der Grenzflächenspannung (σ). Die Konzentrationsabhängigkeit dieses Effekt lässt sich in verschiedene Abschnitte einteilen. Bei noch nicht vollständiger Belegung der Oberfläche mit Tensidmolekülen ändert sich die Grenzflächenspannung zunächst nicht wesentlich, bis die Ausbildung eines monomolekularen Films eine rapide Absenkung von σ zur Folge hat. Eine weitere Belegung der Oberfläche ist nun nicht mehr möglich und damit die Sättigung maximal. Weitere Moleküle, sprich eine Erhöhung der Konzentration führt zu keiner neuerlichen Absenkung der Oberflächenspannung. Diesem ungünstigen Zustand weichen die überschüssigen Tensidmoleküle durch Aggregatbildung aus. Sie lagern sich zu sogenannten Micellen zusammen. Diese Micellen sind von entscheidender Bedeutung für den Waschprozess, da sie eine Solubilisierung von hydrophoben Schmutzteilchen bewirken. Die Konzentration, bei der die Grenzflächenspannung ihren minimalen Wert σ_{\min} erreicht, bezeichnet man als kritische Micellbildungskonstante (cmc). Als Richtwert sollten effiziente Tenside bezüglich der Absenkung der Oberflächenspannung σ_{\min} -Werte in der Größenordnung von 30 mN/m aufweisen.^[85]

Beide Kenngrößen, sowohl σ_{\min} als auch die cmc, sind für die beiden langkettigen Pyrazolamine **84** und **85** gemessen worden. Die Bestimmung erfolgte in wässriger Lösung mit der auf einer Kraftmessung beruhenden Vertikalplattenmethode nach

Wilhelmy.^[85] Dabei wurde ein Tensiometer der Firma *KSV* Modell *Sigma 701* verwendet.

Die in Tab. 2 aufgeführten Werte vergleichen bereits industriell verwendete nichtionische Tenside wie APG (**3**) und LSE (**77**) mit den entsprechend der im vorigen Kapitel besprochenen Methode hergestellten Pyrazolderivaten.

Tab. 2: C-Kettenlänge, σ_{\min} , und cmc bereits industriell verwendeter nichtionischer Tenside (**3**, **77**) sowie Werte von entsprechend der hier vorgestellten Synthesemethode generierten Pyrazolderivaten mit unterschiedlichen C-Kettenlängen.

Tensid	C-Kettenlänge	σ_{\min} [mN/m]	cmc [mg/l]
 <p>Alkylpolyglycoside (APG 3, DP ca. 1-3)</p>	12	30.4	25
 <p>Saccharose-monododecylester (LSE 77)</p>	12	34.2	31
 <p>87</p>	8	29.54	259.48
 <p>88</p>	12	29.84	199.09
 <p>89</p>	16	29.83	9.54
 <p>85</p>	18	34.07	0.63
 <p>84</p>	18	33.74	19.10

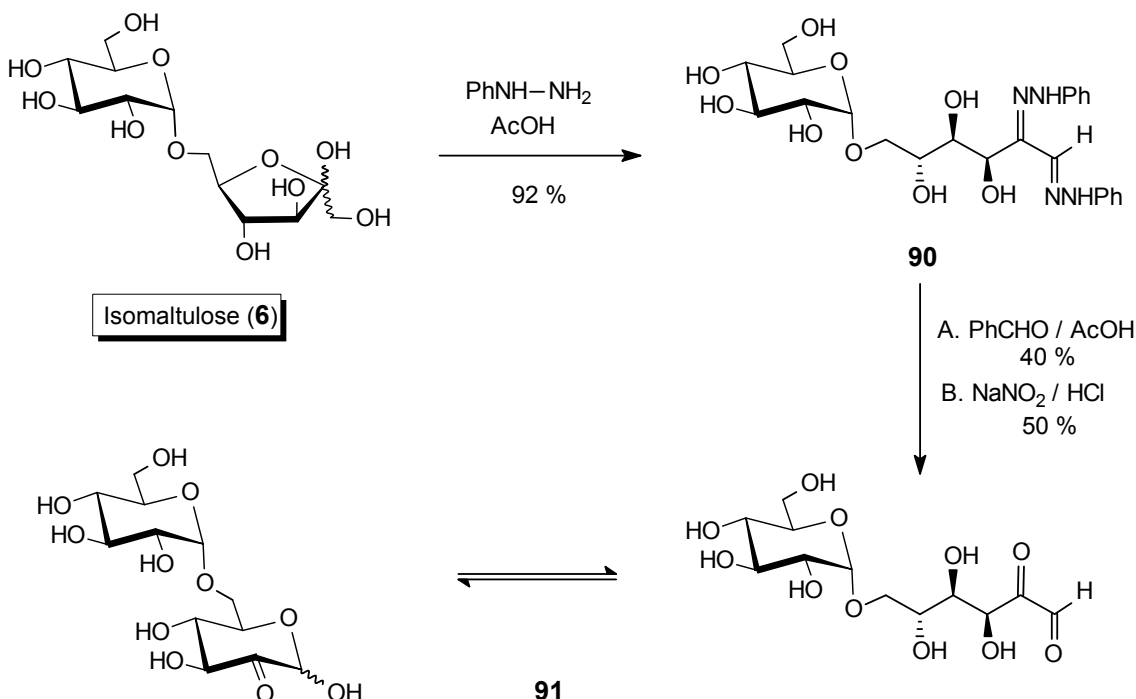
Die bereits von Diehl^[75a] auf Isomaltulosebasis hergestellten Pyrazole **87**, **88** und **89** sollen ebenfalls in diesen Vergleich mit **84** und **85** einbezogen werden. Man sieht, dass die σ_{\min} -Werte aller hier gezeigter Verbindungen im Bereich um 30 mN/m liegen und damit den geforderten Richtwert für die Anwendung als Tenside erfüllen.

Beim cmc-Wert gibt es allerdings große Unterschiede und dieser bestimmt letztlich die Dosierung der Tenside. Anhand der Tab. 2 können diesbezüglich zwei klare Aussagen getroffen werden. Zum einen hängt der cmc-Wert stark von der C-Kettenlänge ab, wobei die Verbindungen **85**, **87-89** klar zeigen, dass diese Messgröße mit steigender Kettenlänge deutlich kleiner wird und damit die Effizienz des Tensids erhöht. Zum anderen hat aber auch die Verknüpfung der polaren Kopfgruppe mit dem hydrophoben Pyrazolsystem Einfluss auf diese Kenngröße. Ein Vergleich der cmc von **84** und **85** belegt dies; hier liegt bei identischer C-Kettenlänge ein Unterschied um den Faktor 30 vor. Dieser kann nur mit der Gesamtstruktur der beiden Substanzen zusammenhängen. Hat das auf Isomaltulose basierende Pyrazol **85** eine nahezu lineare Struktur, kann man **84** als verzweigt betrachten. Dies könnte bei der Bildung von Micellen von Bedeutung sein, allem Anschein nach sind dort lineare Strukturen deutlich günstiger. Das mit Abstand effektivste Tensid bezüglich der cmc ist Verbindung **85** mit einem Wert von 0.63 mg/l.

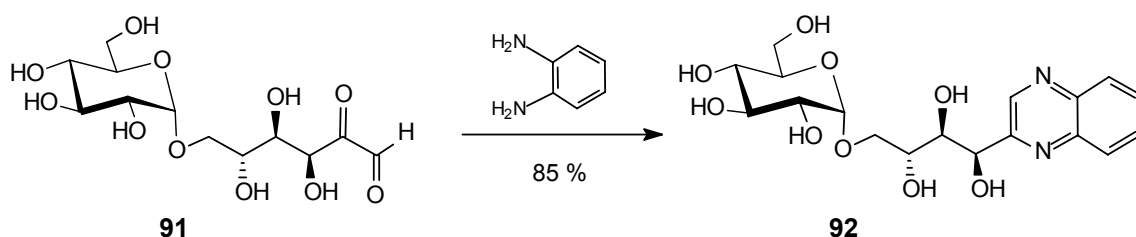
2. Chinoxaline und Flavazole aus reduzierenden Disacchariden

Wie bereits aus der Einleitung am Beispiel der Furfurale ersichtlich, sind Dicarbonylverbindungen zentrale Synthesebausteine zur Generierung von Heterocyclen. Auch zur Darstellung von Chinoxalinen ist die Cyclokondensation von 1,2-Dicarbonylverbindungen mit *o*-Phenylendiamin die wichtigste Methode. Die Synthese dieser Dicarbonylverbindungen aus Zuckern erfordert allerdings meist aufwendige Schutzgruppenoperationen und komplizierte Aufreinigungsprozesse. Einige wenige Dicarbonylzucker sind dennoch durch selektive Oxidationsprozesse zugänglich und daher als Bausteine für Heterocyclen interessant.^[86, 87]

Frühere Arbeiten^[49] beschreiben die Herstellung des Disaccharidosons **91** der Isomaltulose (**6**) nach zwei Verfahren über die gemeinsame Zwischenstufe des Phenylhydrazons **90**. Doch waren die Isolierung und Aufreinigung der Verbindung sehr aufwendig und daher ausbeutelimitierend. Besonders die Freisetzung der Carbonylfunktionen mittels Benzaldehyd bzw. Natriumnitrit lag mit 40 bzw. 50% Ausbeute unter den Erwartungen.



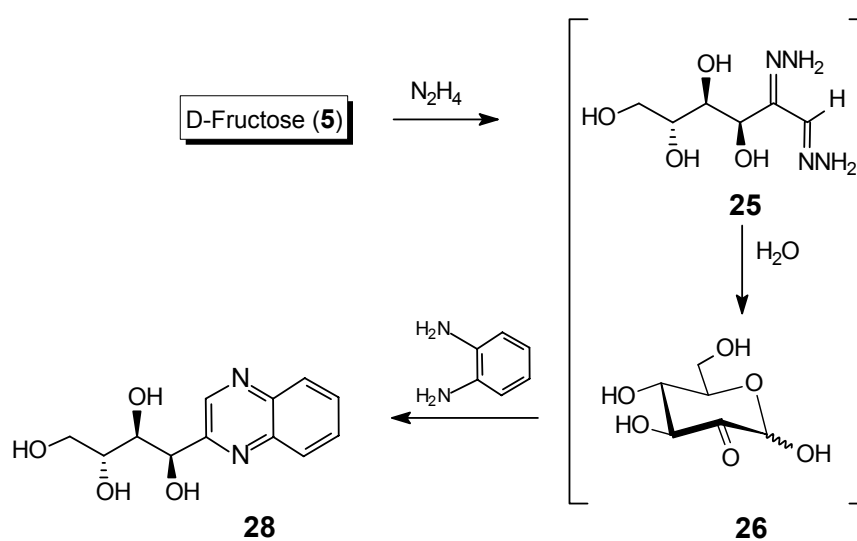
Das nach chromatographischer Reinigung erhaltene Isomaltulose-Oson **91** konnte durch Umsetzung mit *o*-Phenylendiaminen zum Benzopyrazin cyclisiert werden.^[49] Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung des aromatischen Chinoxalinsystems:



Um die Isolierung und Aufreinigung der Dicarbonylverbindungen zu umgehen, waren sogenannte „One-Pot“ Reaktionen zu erarbeiten, welche *in situ* das Oson erzeugen, das dann aber sofort durch Cyclisierung mit Aminen zum Heterocyclus abreagiert.

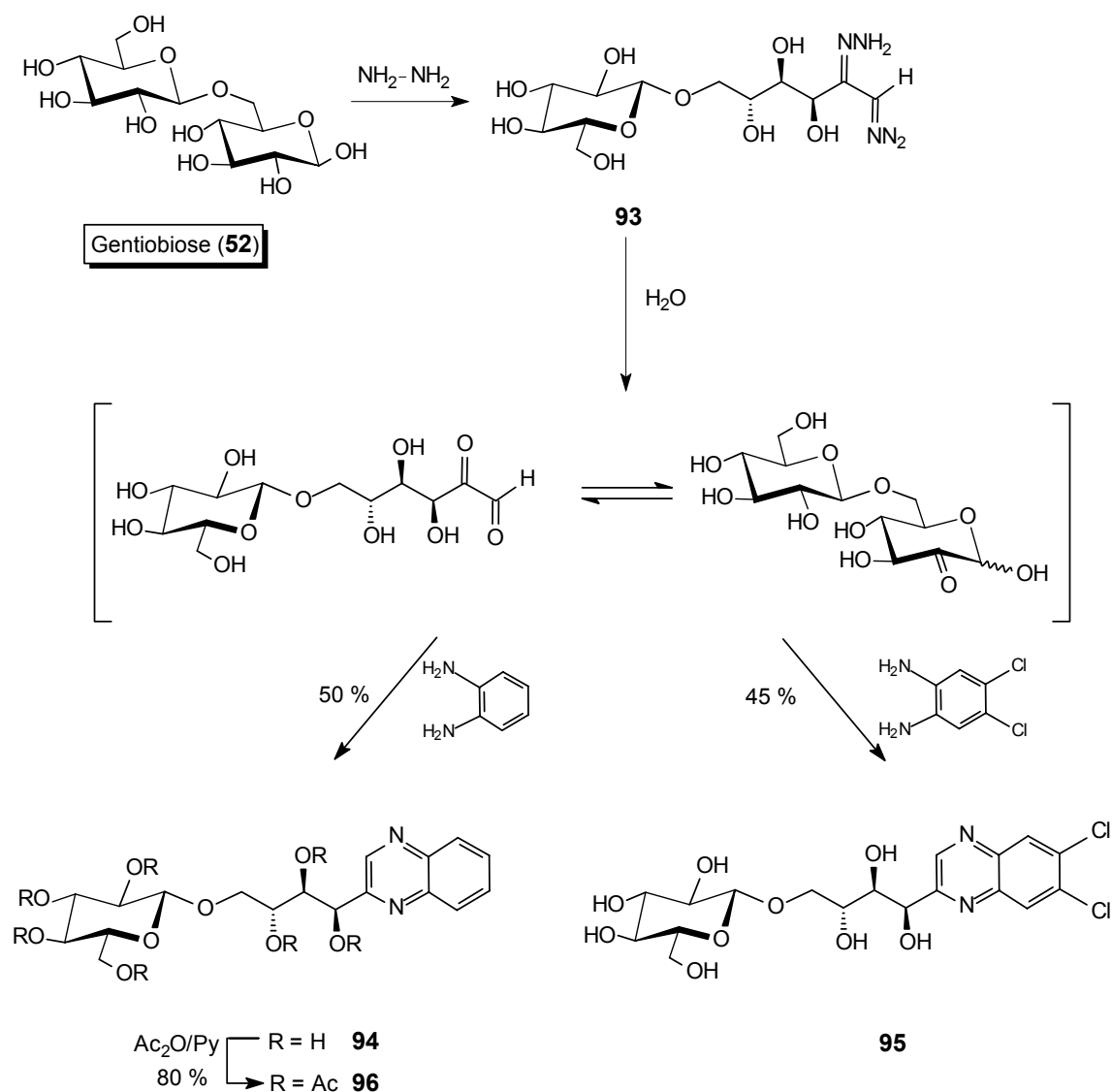
2.1. „One Pot“-Synthese von Chinoxalinen

Es gibt beschriebene Methoden, die es ermöglichen reduzierende Zucker wie D-Fructose (**5**) direkt zu Chinoxalinen zu cyclisieren. So wurde von Ohle und Hilscher das Tetrahydroxybutyl-Chinoxalin **28** in 62proz. Ausbeute erhalten,^[50] wobei Hydrazinhydrat als Dehydrierungsmittel Verwendung fand. Es wurden hier nicht die stabilen Phenylhydrazone als Zwischenstufe generiert, sondern das hydrolyseempfindliche Bis-hydrazon **25**, das *in situ* zu dem entsprechenden Glucoson **26** hydrolysiert und mit *o*-Phenylendiamin zum Chinoxalin **28** abreagiert.



Diese geradlinige und einfache Synthese war nun auf entsprechende Disaccharide anzuwenden, um durch Variation des verwendeten Diamins eine Reihe interessanter Chinoxaline zu generieren.

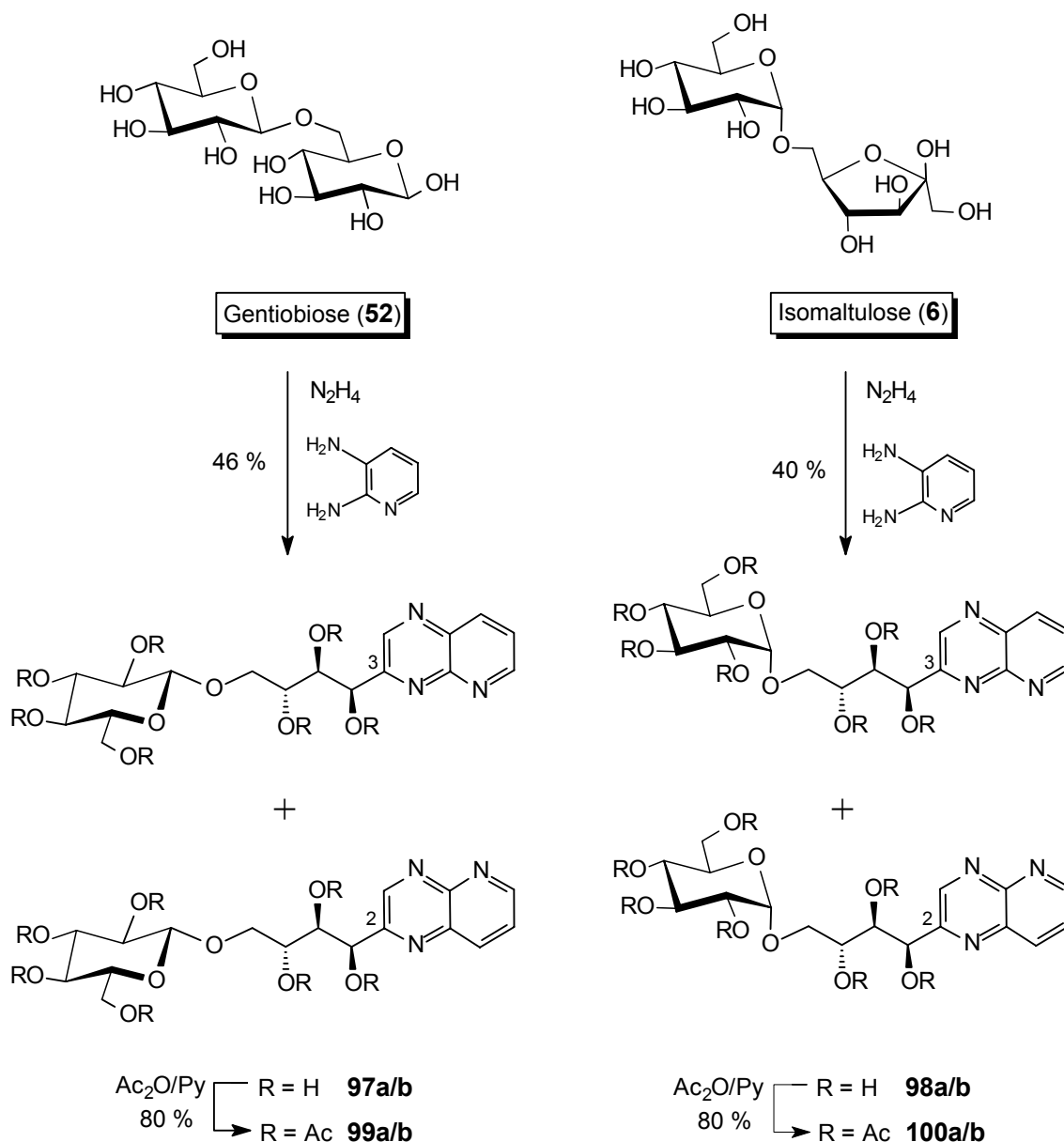
- (28) Zunächst wurde das zwar teure aber aufgrund seiner β -Verknüpfung interessante Disaccharid Gentiobiose (**52**) mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von 1,2-Phenylendiamin umgesetzt. Das angestrebte Chinoxalin **94** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung in 50proz. Ausbeute isoliert werden. Der mittels Eisessig eingestellte pH-Wert sollte zwischen 6-8 liegen, bei niedrigeren Werten wird als Nebenreaktion die Spaltung der glycosidischen Bindung beobachtet.



- (29) Die Peracetylierung von **94** in Pyridin verläuft mit Acetanhydrid bei 0 °C in 80proz. Ausbeute und liefert mit **96** ein hochreines Chinoxalin-Derivat.
- (30) Neben 1,2-Phenylendiamin wird auch die entsprechende Dichlorverbindung benutzt, um das dichlorsubstituierte Chinoxalin **95** zu synthetisieren. Hier wird das gewünschte Produkt in 45proz. Ausbeute erhalten.

2.2. Umsetzung mit unsymmetrischen Diaminen

Die Umsetzung mit symmetrischen Diaminen liefert bei der Reaktion mit dem *in situ* generierten Oson jeweils ein Produkt. Zur Cyclisierung können allerdings auch unsymmetrische Diamine wie beispielsweise 2,3-Diaminopyridin verwendet werden. Da keine Regioselektivität des Angriffs einer der beiden Aminfunktionen an einer bestimmten Carbonylgruppe vorliegt, ist die Bildung zweier Produkte zu erwarten.



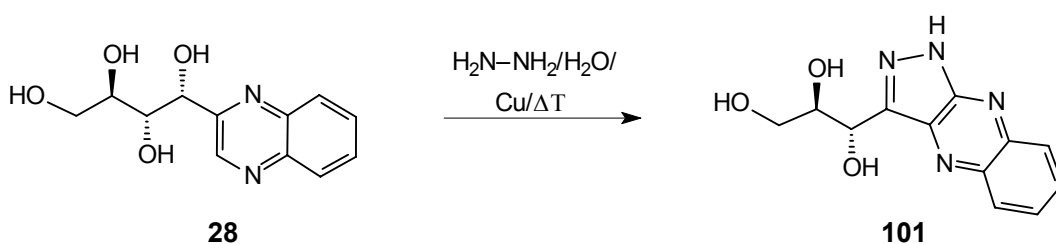
(31,32) Tatsächlich werden beide Isomere bei der Umsetzung von Gentiobiose (**52**) bzw. Isomaltulose (**6**) mit 2,3-Diaminopyridin gebildet. In 46proz. Ausbeute bezogen auf Gentiobiose (**52**) werden hier mit dem 2- bzw. 3-Isomer (**97a/b**) beide Regioisomere im

Verhältnis 1:1 (^1H NMR) isoliert. Das untrennbare Gemisch ist in Pyridin zum Heptaacetat umgesetzt worden und liefert die beiden untrennbaren Pyridopyrazinacetate **99a** und **99b**.

- (33,34) Für die Reaktion von Isomaltulose (**6**) mit Hydrazin und 2,3-Diaminopyridin ergeben sich analoge Ergebnisse. In 40proz. Gesamtausbeute werden die beiden Pyridopyrazine **98a** und **98b** als untrennbares Gemisch des 2- bzw. 3-Isomers im Verhältnis 1:1 isoliert. Die Acetylierung zu **100a** und **100b** in 80proz. Ausbeute erlaubt ebenfalls keine Trennung der beiden Regioisomere; anhand der NMR-Daten kann lediglich das Verhältnis der beiden Isomere im vermessenen Gemisch zu 1:1 bestimmt werden.

2.3. Flavazole aus Chinoxalinen

In der Literatur ist die Umsetzung von Chinoxalinen mit Hydrazinhydrat in wässriger Essigsäure und katalytischen Mengen an Kupfer beschrieben.^[88, 89] Ausgehend vom Chinoxalin **28** bildet sich mit Hydrazin zunächst intermediär an der 1'-Position der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette ein Hydrazon, welches unter dehydrierender Cyclisierung zu **101** reagiert. Bei dem dabei neu entstehenden aromatischen System handelt es sich um ein Pyrazolo [3,4-b] Chinoxalin. Die in 1-Stellung substituierten Derivate dieser Verbindungsklasse weisen häufig eine Gelbfärbung auf, deshalb bezeichnet man sie auch als Flavazole.^[90]

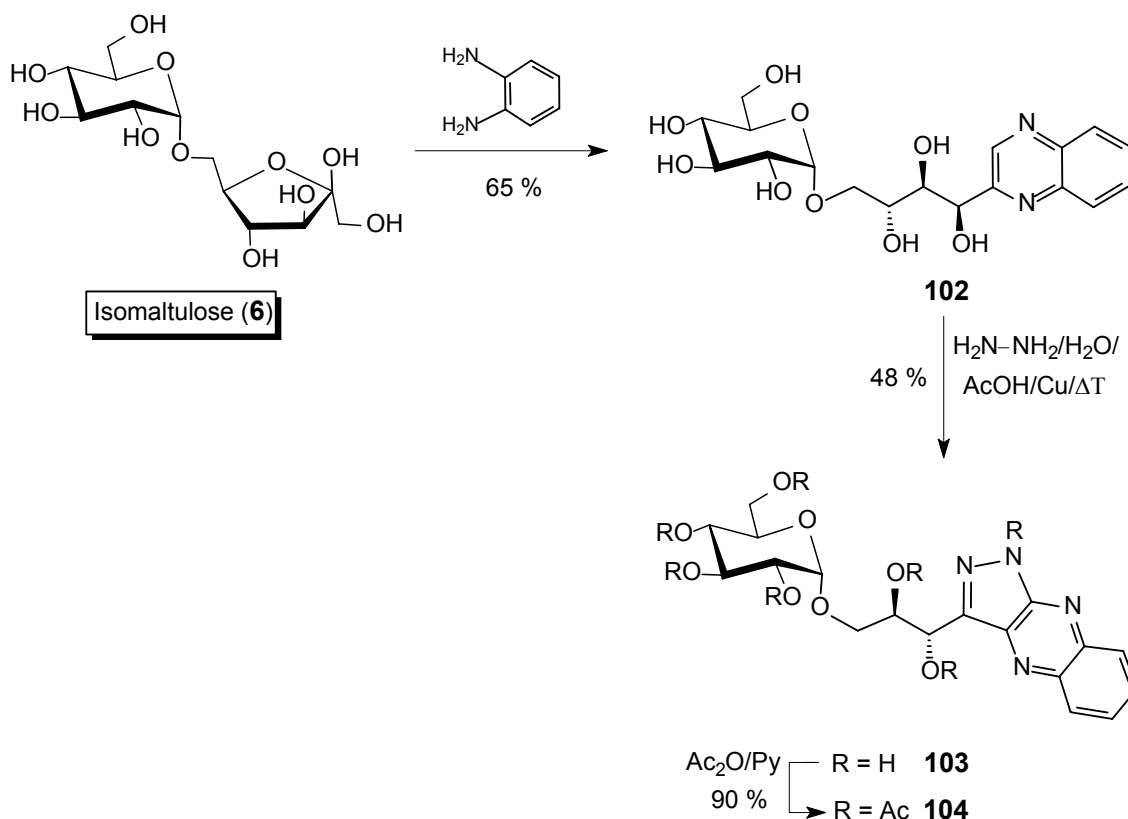


Es gibt eine Reihe von Substanzen mit Flavazol-Grundgerüst, die interessante pharmakologische Eigenschaften besitzen.^[91] Viele dieser Verbindungen weisen Aktivität gegen Staphylococcen, Streptococcen und andere Bakterienstämme auf^[92] und besitzen damit ein großes Interesse in der Wirkstoffforschung.

Es erscheint daher sinnvoll die Flavazolsynthese auf die aus Disacchariden dargestellten Chinoxaline anzuwenden. Bei identischer Reaktionsführung zeigt dünnsschicht-

chromatographische Reaktionskontrolle allerdings bereits nach kurzer Reaktionszeit die Bildung von Abbauprodukten an. Dies ist auf Hydrolyse der glycosidischen Bindung unter den gewählten Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Dieses Problem stellt sich bei dem aus Fructose abgeleiteten Chinoxalin **28** nicht. Es war daher erforderlich alternative Reaktionsmöglichkeiten der Flavazolbildung für den Fall hydrolyselabiler glycosidischer Bindungen zu entwickeln.

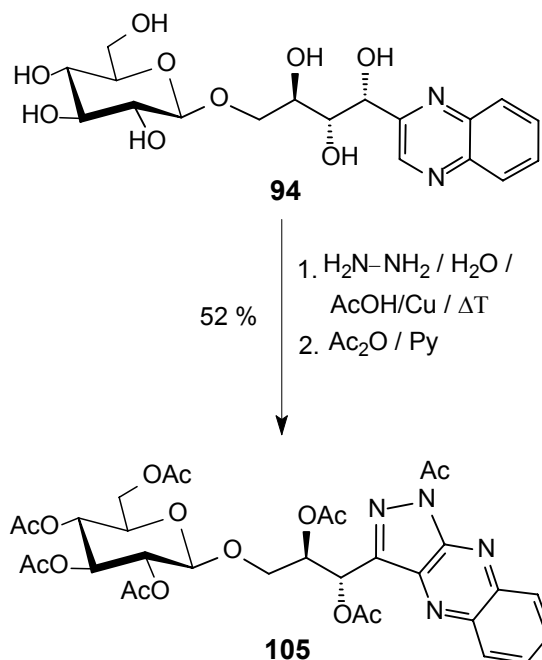
Glycosidische Bindungen werden unter sauren Bedingungen in polaren Lösungsmitteln gespalten. In wässriger Essigsäure liegen beim Erhitzen unter Rückfluss klassische Bedingungen der Bindungsspaltung vor. Andererseits sind aber saure Bedingungen für die Cyclisierung von Chinoxalinen zu Flavazolen nötig, da es unter neutralen oder basischen Bedingungen zur sogenannten Ohle- Spaltung kommt.^[93] Somit liegt die Überlegung nahe, die Polarität der Reaktionsmischung zu verringern, aber weiterhin saure Bedingungen zu erhalten. Aus dieser Idee heraus wurde als Reaktionsmedium reine Essigsäure (Eisessig) gewählt, deren Vorzüge die wesentlich geringere Polarität ($\epsilon = 6.15$) gegenüber wässriger Essigsäure ist.



- (35) Durch Umsetzung des Isomaltulose-Chinoxalins **102**, welches in 65proz. Ausbeute aus Isomaltulose (**6**) erhalten werden kann^[49], in 100 proz. Essigsäure (Eisessig), konnte die

angestrebte Transformation zum Flavazol **103** durchgeführt werden. Nach Zusatz von Hydrazin sowie Kupferpulver und Erhitzen unter Rückfluss kann die Produktbildung im DC detektiert werden. Die Hydrolyse der glycosidischen Bindung findet nur noch im untergeordneten Maße statt, und das gewünschte Produkt wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung in 48proz. Ausbeute erhalten.

- (36) Die Acetylierung zum Peracetat verläuft mit Acetanhydrid in Pyridin problemlos und liefert **104** in 90 proz. Ausbeute. Bei dieser Reaktionssequenz ist die Acetylierung von **103** zu **104** ein weiterer Reinigungsschritt, da bei der Flavazolbildung erhebliche Mengen an Salzfracht in Form von Acetaten entstehen. Da eine Kristallisation des Flavazols nicht gelang, erfolgte die Reinigung durch mehrfache Säulenchromatographie an Kieselgel. Das wiederum ist immer mit Ausbeuteverluste verbunden und so sollte bei der nächsten Flavazolsynthese das gebildete Produkt direkt, also ohne weitere Aufreinigung acetyliert werden.
- (37) Das aus Gentiobiose (**52**) durch Reaktion mit *o*-Phenylendiamin generierte Chinoxalin **94** wird zunächst mit Eisessig und Hydrazin durch Kupferkatalyse zum hydrophilen Flavazol umgesetzt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird filtriert und i. Vak. am Rotationsverdampfer weitgehend eingengt. Den verbleibenden Rückstand nimmt man in Pyridin auf und versetzt ihn mit einem Überschuss Acetanhydrid.



Nach beendeter Reaktion wird aufgearbeitet und, das peracetylierte Produkt **105** kann in 52proz. Gesamtausbeute isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeutesteigerung von

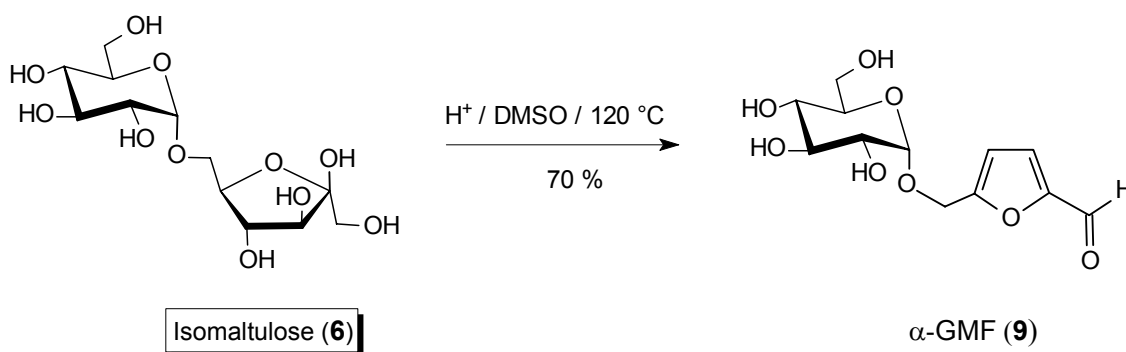
rund 10% gegenüber dem zweistufigen Verfahren, wenn man von einer 90proz. Umsetzung bezüglich der Acetylierung ausgeht.

Damit zeigt sich die Effizienz dieser einstufigen Synthese, die sowohl bezüglich der Ausbeute als auch des Arbeitsaufwandes effektiver ist als das zweistufige Verfahren. Eine Verseifung der Acetate sollte mit Standardverfahren (Natriummethoxid in Methanol) problemlos möglich sein.

Mit den hier gezeigten Überführungen von Chinoxalinen in Flavazole wurde ein Zugang zu dieser Art von *N*-Heterocyclen, wie exemplarisch an den Disacchariden Isomaltulose und Gentiobiose gezeigt, in zwei Reaktionsstufen erschlossen. Eine Hydrolyse der glycosidischen Bindung konnte durch Ausschluss von Wasser bei der Reaktionsführung in Eisessig weitgehend unterbunden werden.

3. α -GalMF aus Melibiose

Zentrale Bausteine für die Gewinnung von *N*-Heterocyclen sind aus Zuckern generierte Furane, wie sie im Falle von Furfural (**7**) und Hydroxymethylfurfural (**8**) durch säurekatalysierte Dehydratisierung entsprechender Monosaccharide in relativ großem Maßstab produziert werden. Will man jedoch *N*-Heterocyclen mit hydrophilen Zuckerresten auf diese Weise herstellen, ist es nötig entsprechende Disaccharide zu dehydratisieren. Im industriellen Maße wird dieses bei Saccharose durchgeführt, die enzymatisch zu Isomaltulose (**6**) transglucosyliert^[20,22] und anschließend katalytisch zum α -Glucosyloxymethylfurfural (α -GMF) **9** dehydratisiert werden kann.^[24,94]



Im Labormaßstab kann der Dehydratisierungsschritt in DMSO bei 120 °C durchgeführt werden; die Ausbeute liegt bei 70%.^[24,95]

Das so erhaltene α -GMF **9** ist Edukt einer Vielzahl von *N*-Heterocyclen-Synthesen,^[45] die in der Einleitung (Kapitel 5.) partiell schon gezeigt wurden. Im Hinblick darauf geht die Überlegung dahin, auch andere Disaccharide in entsprechende Furfurale umzuwandeln. Mit den entstehenden Produkten könnte anschließend eine dem GMF **9** analoge Folgechemie durchgeführt werden, wobei das Furansystem dann allerdings eine andere Verknüpfung zum Glycosylsubstituenten aufweisen bzw. überhaupt einen anderen Glycosylsubstituenten tragen würde. Bezüglich der für diese Synthesen geeigneten Disaccharide sind jedoch gewisse Voraussetzungen nötig. Zum einen funktioniert die Dehydratisierung nur ausgehend vom Fructofuranose-System in akzeptablen Ausbeuten, das heißt mit entsprechenden Aldosen würde dieser Schritt nur geringe Mengen an Furfural liefern. Damit müsste ein verwendetes Aldose-System vor der Dehydratisierung zunächst in seine Ketoform umgelagert werden.

Auch die Verknüpfung der beiden Saccharidbausteine spielt bezüglich der Dehydratisierung eine Rolle. An der 6-*O*-Position des Fructose-Systems sollte der Störeinfluss eines Glycosylsubstituenten am geringsten sein. Zudem fixiert er die furanoide Struktur des Fructoseteils und die Ausbildung pyranoider Formen wird verhindert. Dadurch ist die Zahl der in Lösung vorliegenden Tautomeren auf die beiden α - und β -Furanosen beschränkt, was sich auf den Dehydratisierungsprozeß positiv auswirken sollte.

Abb. 19 verdeutlicht das Prinzip der Herstellung eines Furfurals **III** ausgehend von einer an der 6-*O*-Position glycosylierten Aldose **I**. Zunächst erfolgt Umlagerung in die Ketoform **II** aus der anschließend unter dreifacher Wasserabspaltung das Furfural **III** entsteht.

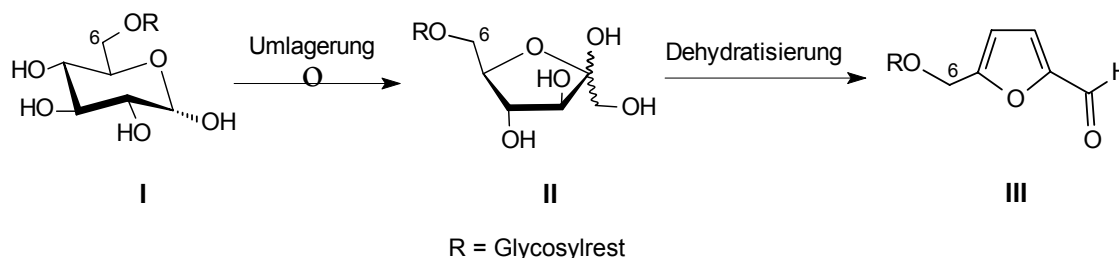


Abb.19: Prinzip der Generierung eines Furfurals ausgehend von Aldosen

Als ideale Ausgangsverbindung für die Darstellung eines Furfurals aus Disaccharidalosen erscheint Melibiose (**50**), da sie verhältnismäßig preiswert ist und

den Glycosylsubstituenten an der 6-*O*-Position der Glucopyranose trägt. Im Falle des obigen Schemas wäre für das Disaccharid Melibiose als Ausgangsverbindung der Glycosylsubstituent ein α -D-Galactopyranosyl-Rest.

3.1. Zur Aldose→Ketose-Umlagerung bei Disacchariden

Die Umlagerung von Disaccharidallosen in die entsprechenden Ketosen ist in früheren Arbeiten bereits beschrieben worden.^[95] Die basenkatalysierte Reaktion von Melibiose (**50**) und Gentiobiose (**52**) mit Natriumaluminatlösung zu den entsprechenden Ulosen gelingt allerdings nur in mäßigen Ausbeuten von etwa 50%. Bei dem Versuch der Reproduktion dieser Vorschriften trat vor allem ein Problem immer wieder auf: die Abtrennung der entstehenden Aluminate erwies sich als äußerst schwierig.

Ganz allgemein werden Transformationen von Aldosen in Ketosen als Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein Umlagerungen bezeichnet.^[96] Bekanntestes Beispiel ist die Umwandlung von D-Glucose in D-Fructose in stark basischen wässrigen Lösungen. Auch die Umlagerung von Lactose in Lactulose in einer Calciumhydroxyd Lösung gelingt, aber die Ausbeute an Ketosaccharid liegt unterhalb 20 %, und das Produkt muss von großen Mengen nicht umgesetzter Lactose und Salzfracht befreit werden.^[97] Als vorteilhafter erweisen sich Aluminate^[98] und Borate^[99], die eine Verschiebung des Gleichgewichts zur Ketoform wesentlich besser katalysieren und die Bildung von Abbauprodukten mindern.

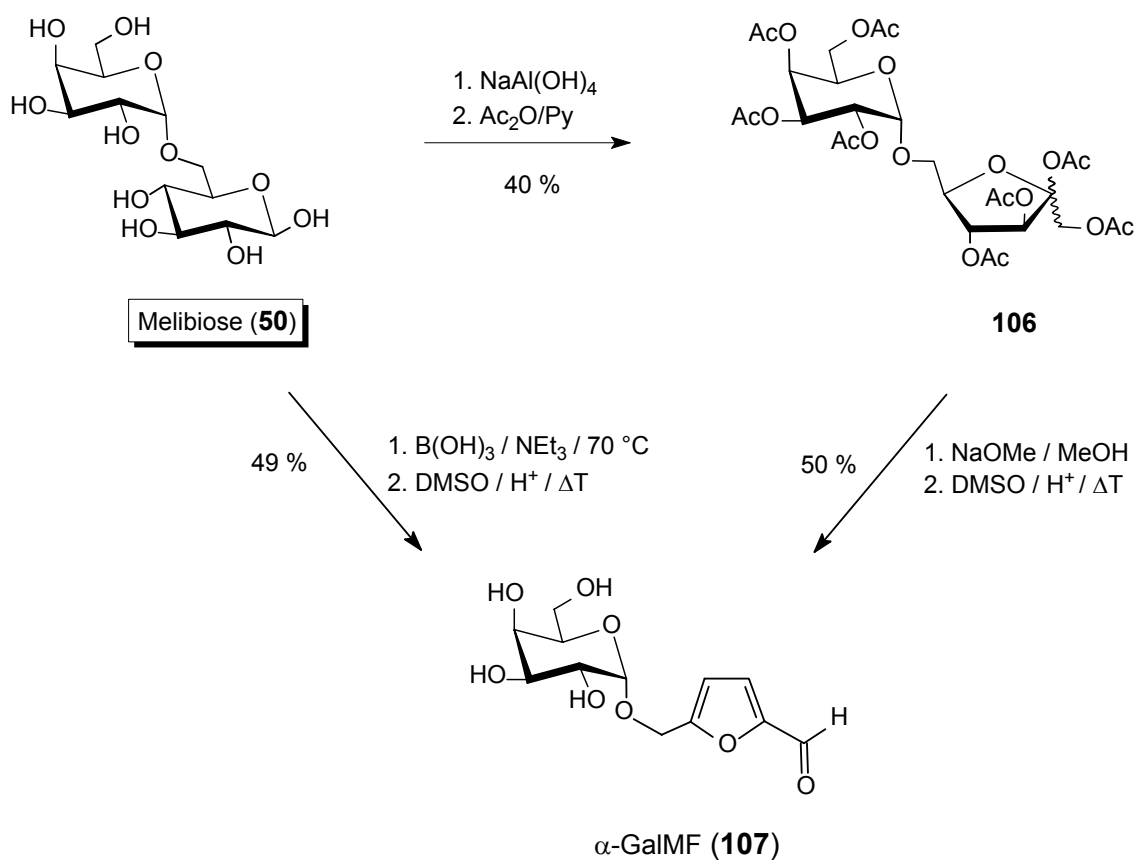
Vor diesem Hintergrund soll die Umlagerung der Melibiose (**50**) zur Melibiulose optimiert bzw. nach alternativen Verfahren zu ihrer Herstellung gesucht werden. Des weiteren bleibt die Frage der Notwendigkeit zur Isolierung der Disaccharidketose, oder ob nicht eine „One-Pot“ Reaktion zum Furfural ausgehend von Melibiose (**50**) gefunden werden kann.

3.1.1. Peracetyl-Melibiulose aus Melibiose

- (38) Zunächst muss festgestellt werden, dass eine frisch bereitete Natriumaluminatlösung eine Umlagerung von Aldosen in deren Ketoform ausreichend katalysiert. Im DC erkennt man eine praktisch quantitative Umsetzung von Melibiose (**50**) zu Melibiulose.

Die für die Isomerisierung benötigte unstabilisierte Natriumaluminat-Lösung wird durch vorsichtiges Auflösen von Aluminiumgranulat in Natronlauge und anschließende Filtration hergestellt.

Die Isolierung des erhaltenen Produkts gestaltete sich dann aber nahezu unmöglich. Mehrfaches Filtrieren und chromatographische Reinigung an Kieselgel ergab kein sauberes Produkt. Als mögliche Alternative wurde daher das nach Umlagerung erhaltenen Rohprodukt direkt acetyliert, was die peracetylierte Melibiulose **106** in 40proz. Gesamtausbeute als Gemisch der α und β -Anomere lieferte.



3.1.2. Dehydratisierung zum Furfural

(39a) Die Dehydratisierung des Melibiulose-Peracetats **106** kann in zwei Arbeitsschritten, die sich zu einer Eintopfreaktion zusammenfassen lassen, durchgeführt werden. Zunächst werden mit Natriummethoxid die vorhandenen Acetate verseift, im Anschluss kann nach Evaporation des Lösungsmittels die Wasserabspaltung in DMSO bei 120 °C erfolgen. Als Katalysator dient ein stark saurer Kationenaustauscher (Dowex[®] 50 WX 4, H⁺-Form), das α -GalMF **107** kann in 50proz. Gesamtausbeute isoliert werden.

Dennoch sind insgesamt vier Arbeitsschritte nötig, um vom Disaccharid **50** zum Furfural **107** zu gelangen. Die notwendige Schutzgruppenoperation ist wegen der schwer zu entfernenden Aluminate unumgänglich, damit ein sauberes Produkt erhalten werden kann. Es bleibt die Suche nach alternativen Umlagerungsreagenzien, die ohne aufwendige Reinigungsverfahren entfernt werden können.

3.1.3. Zweistufige Synthese von α -GalMF aus Melibiose

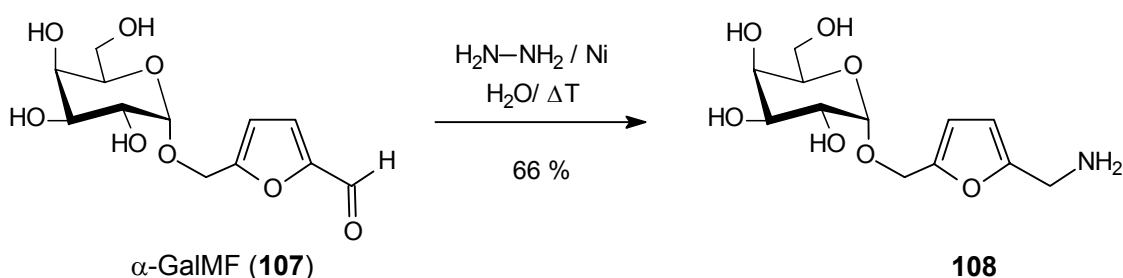
Neben stark basischen anorganischen Verbindungen wie beispielsweise den Natriumaluminaten kann eine Aldose→Ketose-Umlagerung auch von Borsäure in Gegenwart organischer Amine z. B. Triethylamin katalysiert werden.^[100] Die Literaturnutzen erreichen dort Werte bis zu 87%. Der Vorteil der hier verwendeten Chemikalien ist sofort plausibel: organische Amine können aufgrund ihres Siedepunkts problemlos durch Destillation entfernt werden, Borsäure kann durch Überführung in den Trimethylester ebenfalls leicht aus der Reaktionsmischung evaporiert werden.

(39b) Bei der Reaktionsführung wird Melibiose (**50**) in Wasser gelöst und mit Borsäure versetzt. Als ideales Amin für die Umlagerung konnte Triethylamin gefunden werden. Man setzt der Reaktionslösung letzteres solange zu, bis sich ein pH-Wert von 11 einstellt. Dann wird die klare Lösung auf 70 °C erwärmt und bis zum Ende der Isomerisierung gerührt (DC-Kontrolle).

Anschließend kann man das verwendete Triethylamin entweder durch Eindampfen i. Vak. oder wie hier geschehen durch eine Ionentauschersäule mit Amberlite IR 120, H⁺Form entfernt werden. Borsäure wird durch mehrfaches Nachdampfen des Rohproduktes mit Methanol als entsprechender Trimethylester entfernt. Der so erhaltene Rückstand kann in DMSO aufgenommen und bei 120 °C in Gegenwart eines stark sauren Ionenaustauschers (Dowex[®] 50 WX 4, H⁺-Form) zu α -GalMF **107** dehydratisiert werden. Die Ausbeute über die zwei Reaktionsstufen liegt bei 49%, was im Vergleich zum vorigen Syntheseweg eine deutliche Steigerung darstellt. Auch ist der Arbeitsaufwand wesentlich geringer, da die Isolierung der Melibiulose nicht erforderlich ist, d. h. diese als Rohprodukt direkt zur Dehydratisierung eingesetzt werden kann.

3.2. Funktionalisierung zum α -GalMF-Amin

Mit dem α -GalMF **107** steht neben α -GMF **9** ein weiteres Disaccharidfurfural zur Verfügung, mit dem eine analoge Folgechemie möglich sein sollte. Dies soll hier am Beispiel der Synthese von α -GalMF-Amin **108** gezeigt werden. Neben der Carbonylgruppe sind vor allem Aminfunktionen wegen ihrer Reaktivität bedeutende funktionelle Gruppen in der organischen Chemie. Es scheint daher sinnvoll eine Methode für die Umwandlung von **107** zum entsprechenden Amin **108** zu erarbeiten.



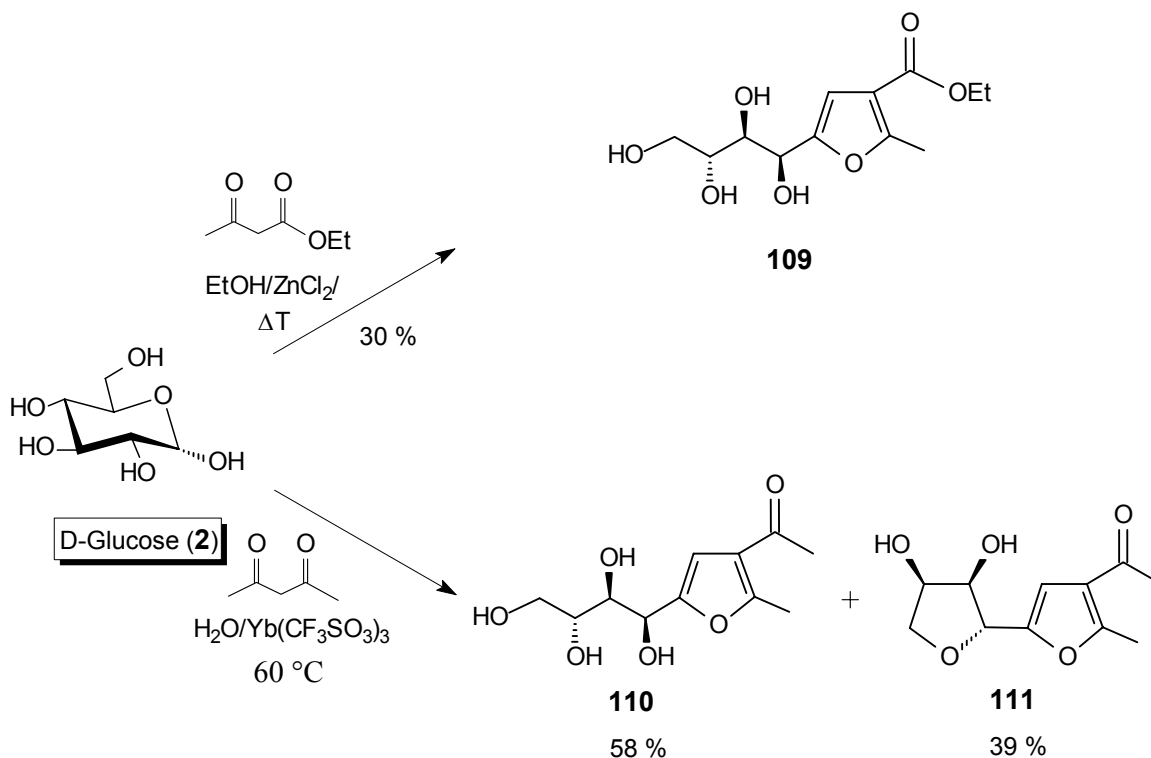
- (40) Durch Zugabe von Raney-Nickel in eine Mischung aus Furfural **107** und Hydrazinhydrat wird *in situ* Wasserstoff erzeugt. Dieser reduziert das entstehende Hydrazon zum Amin und nach Aufreinigung an Kieselgel wird **108** in 66proz. Ausbeute erhalten. Die an der 2-Position mit Aminomethyl-Gruppen substituierten Furane eignen sich ideal zur Herstellung von Pyridinen.^[75a] So könnten ausgehend von **108** entsprechende galactopyranosyl-substituierte Pyridine hergestellt werden.

4. Furane und Pyrrole mit glycosylierter Tetrahydroxybutyl-Seitenkette

Bereits vor rd. 50 Jahren haben González^[101] und seine Mitarbeiter die Umsetzungen von einfachen Monosacchariden mit 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen wie Acetessigester und Acetylaceton studiert, die in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Zinkchlorid schutzgruppenfrei zu hydrophilen Furanen führen, die eine Tetrahydroxybutyl-Seitenkette tragen.

So lässt sich D-Glucose mit Acetessigester zu **109**, mit Acetylaceton zu **110** umsetzen - Kondensationsreaktionen, die hinsichtlich ihrer Reaktionsbedingungen präparativ

verschiedentlich verbessert wurden.^[102,103] Vor allem die Verwendung von Ytterbiumtriflat^[103] lieferte gute Ergebnisse, jedoch auch partielle Weiterkondensation zum bis-furanoiden Produkt **111**. Auch unter schwach basischen „Knoevenagel“-Bedingungen reagieren Monosaccharide mit Acetylaceton,^[104] jedoch entstehen infolge einer sich der Kondensation anschließenden Retro-Claisen Fragmentierung hauptsächlich C-Glycoside, die hier erwünschten Furane nur als Nebenprodukte.



Da diese Verbindungen ideale Furan-Synthesebausteine im Sinne der Nutzung nachwachsender Rohstoffe für Produkte mit industriellem Anwendungsprofil darstellen, - sie sind kürzlich zur Synthese diverser Hetarylen-carbopeptiden herangezogen worden^[105] – war es sinnvoll, eine Reihe von Disacchariden hinsichtlich ihrer Überführbarkeit in analoge Produkte, die dann in der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette noch einen Glycosyl-Rest trügen, zu überprüfen.

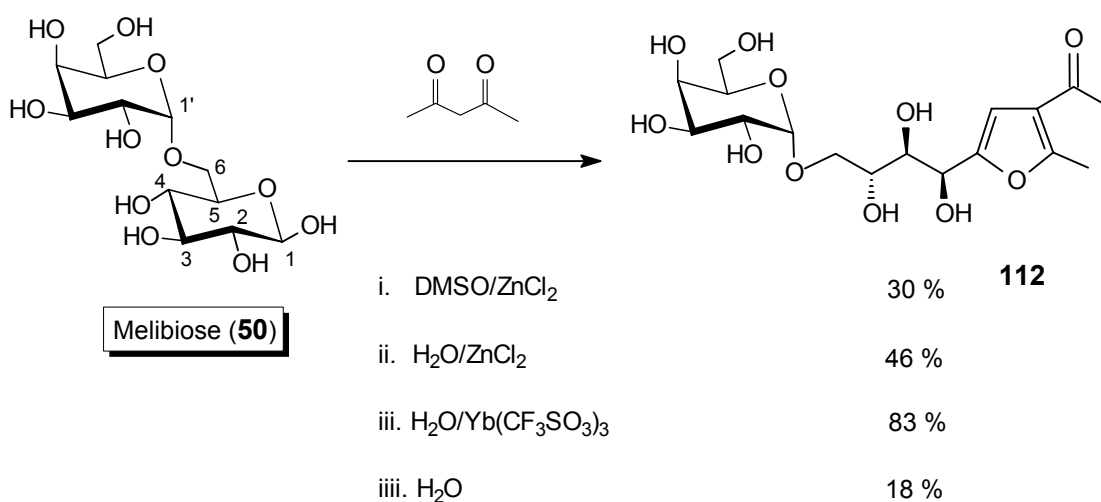
4.1. Reaktionen von Disacchariden mit 1,3-Dicarbonylverbindungen

Für die Cyclisierung von 2,4-Pentadion (Acetylaceton) mit Disacchariden müssen zunächst optimale Reaktionsbedingungen gefunden werden. Als Modellzucker wird

Melibiose (**50**) gewählt, da sie den Vorteil der Blockierung der 6-*O*-Position mit einem Galactosyl-Rest hat. Im Falle einer 4-*O*- bzw. 5-*O*-Verknüpfung könnten zwei mögliche Hauptprodukte resultieren, da dann unter Wasserabspaltung eine Kondensation zum Bicyclus analog der Umsetzung von D-Glucose eintreten könnte. Bei Blockierung der 6-*O*- bzw. 3-*O*-Position durch einen Substituenten ist dies nicht möglich, der Substituent wirkt als eine Art Schutzgruppe.

4.1.1. Melibiose

- (41) Es wurden zunächst eine Reihe organischer Lösungsmittel wie Methanol, Eisessig, DMF und DMSO getestet, da für eine erfolgreiche Reaktionsführung die Löslichkeit des Disaccharids sowie der Dicarboxylkomponente eine entscheidende Rolle spielt. Im Falle der Monosaccharide ist dieses Problem durch deren wesentlich bessere Löslichkeit auch schon in einfachen Alkoholen wie Ethanol besser zu handhaben. Disaccharide benötigen aufgrund ihrer höheren Hydrophilie sehr polare Lösungsmittel. Zunächst konnte nur bei der Umsetzung in DMSO mit Zinkchlorid als Lewis-Säure eine Produktbildung nachgewiesen werden und das Furan **112** wird nach beendeter Reaktion in 30proz. Ausbeute isoliert.



Dieses Ergebnis erschien unbefriedigend, zum einen wegen der Ausbeute aber auch bezüglich des Lösungsmittels, da DMSO wegen seines hohen Siedepunkts sehr unangenehm zu handhaben ist. Daher wurde Wasser als alternatives Lösungsmittel

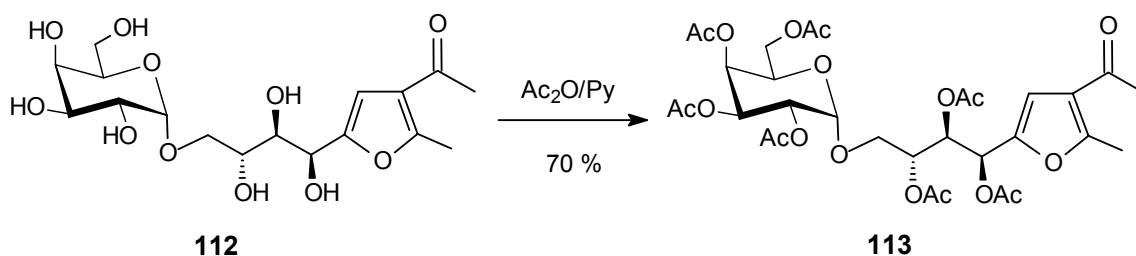
gewählt und hier konnte die Umsetzung, ebenfalls durch Zinkchlorid katalysiert, mit einer Ausbeute von 46% ein deutlich besseres Ergebnis erzielen.

In der Literatur^[103] findet man bezüglich organischer Reaktionen spezielle Lewis-Säuren, die in wässriger Lösung bessere Ergebnisse liefern als herkömmliche Metallhalogenide (Zinkchlorid, Eisen(III)chlorid, Aluminiumchlorid). Insbesondere die Trifluormethansulfonate einiger Lanthanoide spielen hier eine bedeutende Rolle. Mit ihrer Hilfe können Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen unter sehr milden Bedingungen ablaufen. Eine relativ preiswerte Verbindung ist das auch von Lubinaeu^[102] verwendete Ytterbiumtrifluormethansulfonat. Die Reaktion der Melibiose (**50**) wurde im wässrigen Milieu auch mit diesem Reagenz hervorragend katalysiert. Bereits im DC wird ein extrem hoher Umsatz angezeigt und die Isolierung von **112** erbringt nach chromatographischer Reinigung schließlich 83% an Produkt.

Diese Ergebnisse sind in zweierlei Hinsicht sehr erfreulich: die Reaktion kann in Wasser, dem umweltfreundlichsten aller Lösungsmittel ausgeführt werden, und die Ausbeute ist mit 83% ausgezeichnet. In nur einem Reaktionsschritt wird Melibiose (**50**) zu einem Methylfuran mit hydrophilem Zuckerrest funktionalisiert.

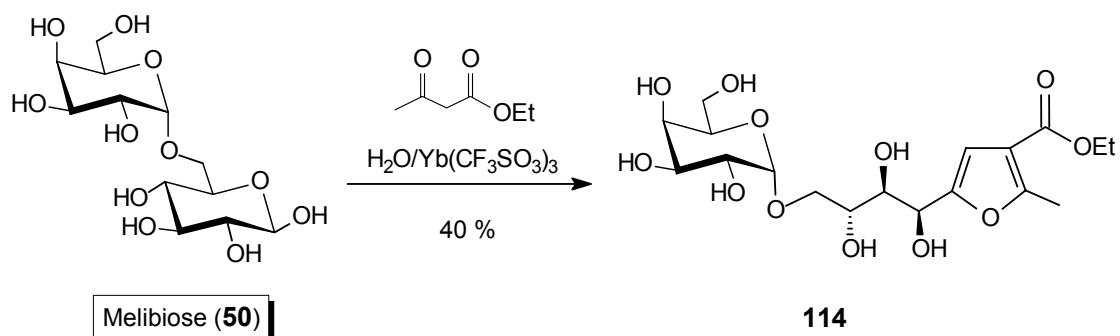
Um die Katalysefähigkeit der verwendeten Lewis-Säuren zu überprüfen wurde ein Reaktionsansatz ohne Katalysator durchgeführt. Hierbei lag die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt lediglich bei 18%. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, diese Umsetzung mit entsprechenden Lewis-Säuren zu katalysieren.

- (42) Die Acetylierung von **112** zum Heptaacetat **113** kann in Pyridin durch Zugabe von Acetanhydrid bei 0 °C erfolgen. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel wird das Produkt in 70proz. Ausbeute erhalten.



Durch die Verwendung von Acetylaceton weißt der Furanring nach erfolgtem Ringschluss als Substitutionsmuster eine Methylgruppe an C-2 und eine Aldehydfunktion an C-3 auf. Durch Variation der verwendeten Dicarboxylkomponente sollten sich hier verschiedene Funktionalitäten einführen lassen. Neben Acetylaceton ist Acetessigester eine äußerst preiswerte 1,3-Diketoverbindung, deren CH-Acidität mit

einem pK_s -Wert von 10.7 allerdings fast zwei Zehnerpotenzen niedriger liegt als die von Acetylaceton ($pK_s = 9$).

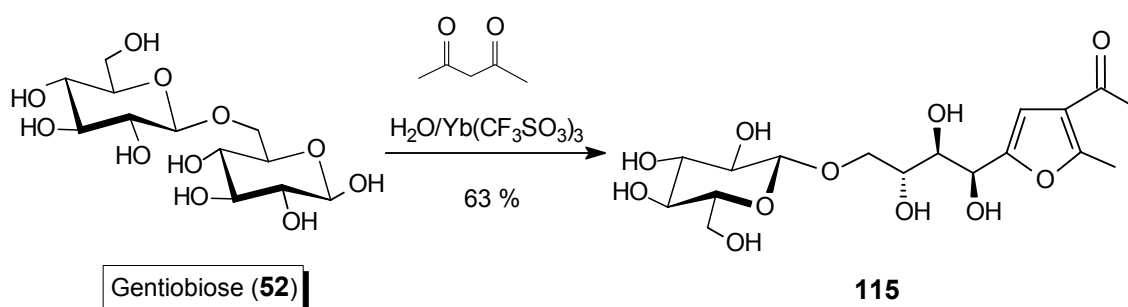


- (43) Die Generierung des aus Melibiose (**50**) und Acetessigester resultierenden Furans **114** mit einer Carbonsäureethylester-Gruppe gelingt zwar, doch liegt die Ausbeute mit 40% deutlich niedriger als bei der Umsetzung mit Acetylaceton unter identischen Reaktionsbedingungen.

Dies bestätigt die Vermutung, dass die CH-Acidität der verwendeten Dicarbonylkomponente einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Reaktion hat. So kann man verschiedene Substituenten durch Variation des Diketons einführen, muss aber deren Reaktivität bezüglich der Ausbeute mit berücksichtigen. Niedrige pK_s -Werte der Diketoverbindungen sollten sich positiv auf den Reaktionsverlauf auswirken.

4.1.2. Gentiobiose und Cellobiose

- (44) Setzt man eine wässrige Gentiobioselösung mit Acetylaceton in Gegenwart von Ytterbium-Triflat um, kann in 63proz. Ausbeute das Methylfuran **115** erhalten werden.

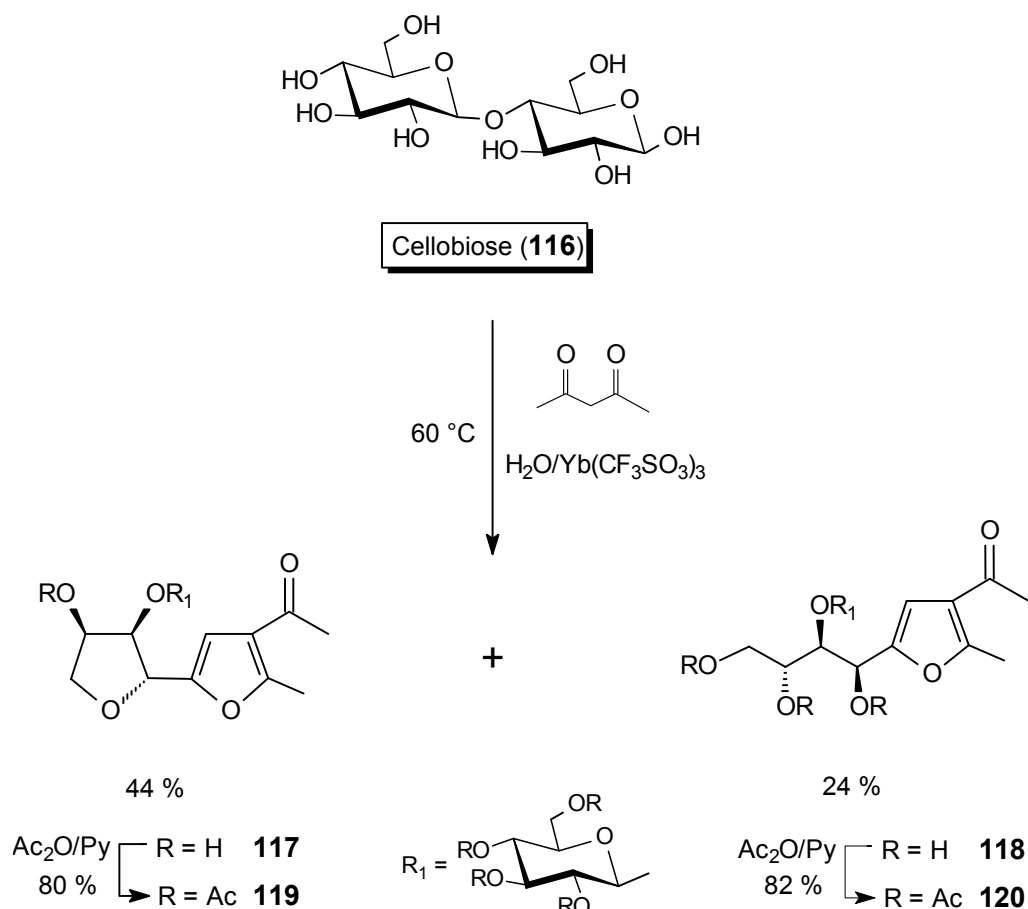


Bei dem entstandenen Produkt **115** ist der Glucopyranosyl-Substituent durch eine β -Verknüpfung an die 4'-*O*-Position der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette gebunden.

Die bisher zur Furansynthese verwendeten Disaccharide Melibiose (**50**) und Gentiobiose (**52**) sind bezüglich ihrer Verfügbarkeit sicherlich Exoten, da ihre industrielle Bedeutung eher gering ist. Sie waren dennoch ideale Modellsustanzen, da die Verknüpfung der beiden Monosaccharide über die 6-*O*-Position der Glucopyranose gegeben ist und daher aus genannten Gründen nur ein Produkt entstehen kann.

Im Hinblick auf industrielle Anwendungen sollten in der Folge billige und im Tonnenmaßstab zur Verfügung stehende Disaccharide zu Furanen cyclisiert werden. Cellobiose (**116**), ein aus zwei β (1 \rightarrow 4) verknüpften D-Glucosen aufgebautes Disaccharid, ist ausgehend vom entsprechenden Polysaccharid, der Cellulose, durch hydrolytische Spaltung der glycosidischen Bindung eine hervorragend zugängliche Ausgangsverbindung von industrieller Bedeutung.

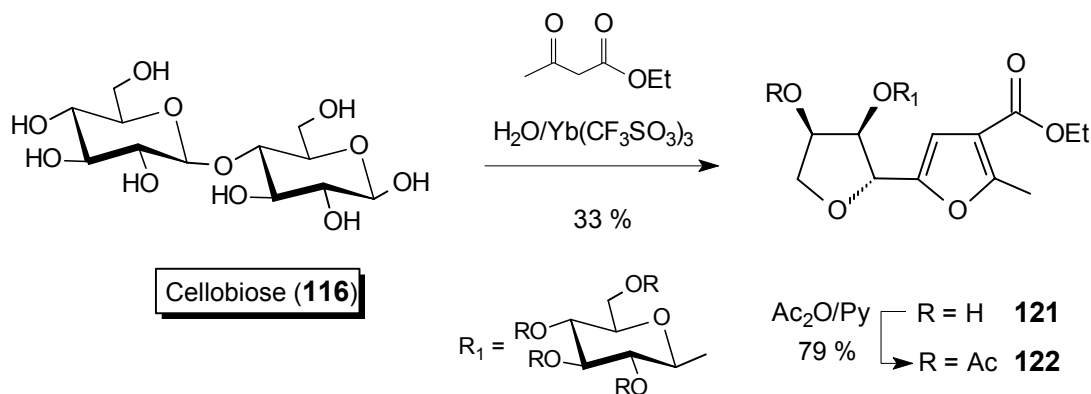
- (45) Bei der Reaktion von Cellobiose (**116**) mit Acetylaceton kann bereits während des Reaktionsverlaufes die Bildung zweier Produkte beobachtet werden. (DC)



Zum einem entsteht das erwartete Methylfuran **117** in 24proz. Ausbeute, zum anderen kann aber auch der entsprechende Bicyclus **118** in 44% isoliert werden. Letzterer entsteht aus **117** durch den Ringschluss des Sauerstoffs der 4'-OH Gruppe mit dem C-1'-Kohlenstoff der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette.

Damit liegt die Gesamtausbeute der Reaktion bezogen auf Cellobiose (**116**) bei rund 70%. Beide Verbindungen lassen sich an Kieselgel trennen.

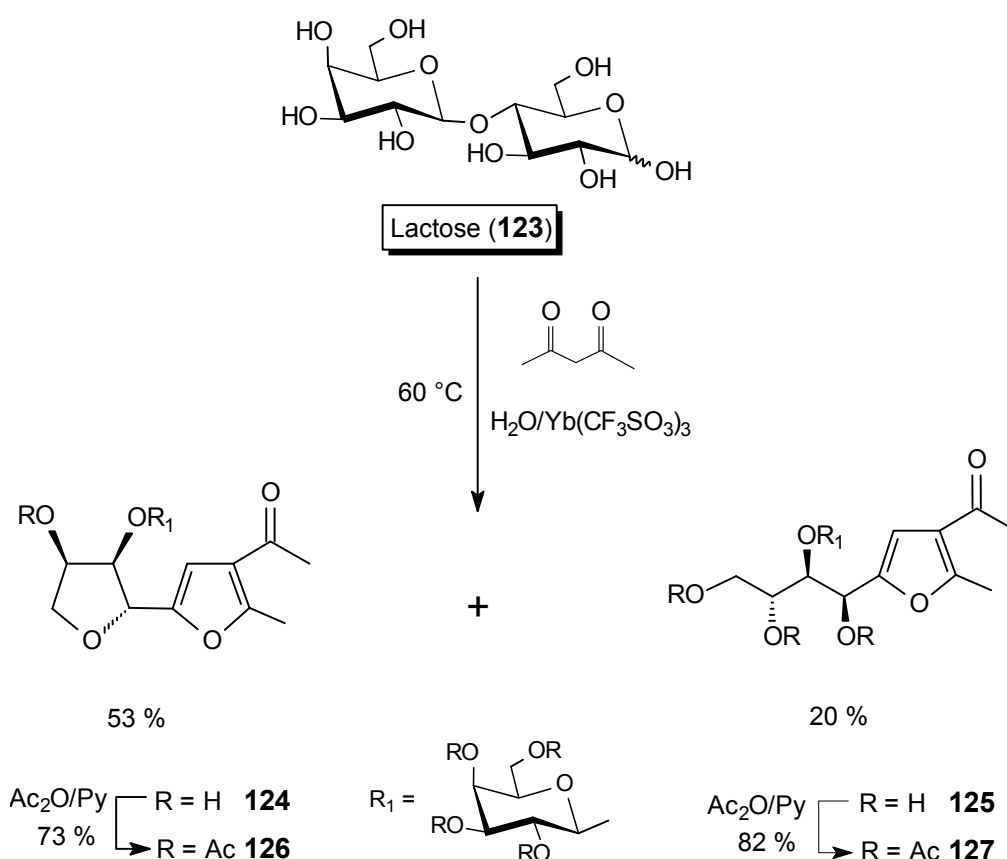
- (46,47) Die Peracetylierung beider Furane gelingt mit Acetanhydrid in Pyridin in rund 80proz. Ausbeute und liefert die geschützten Verbindungen **119** bzw. **120**.
- (48) Setzt man Cellobiose (**116**) mit Acetessigester um, kann diesmal als Produkt lediglich der Bicyclus **121** in 33proz. Ausbeute erhalten werden. Wie erwartet ist der Umsatz aufgrund der geringeren CH-Acidität der Dicarboxylkomponente deutlich niedriger, was auch die Isolierung von nur einem Produkt erklärt. Denn sicherlich ist auch ein geringer Anteil an offenkettigem Furan entstanden, dieser liegt jedoch vermutlich unter 10% und wurde so im DC als Nebenprodukt charakterisiert und nach der Säulenchromatographie an Kieselgel verworfen.



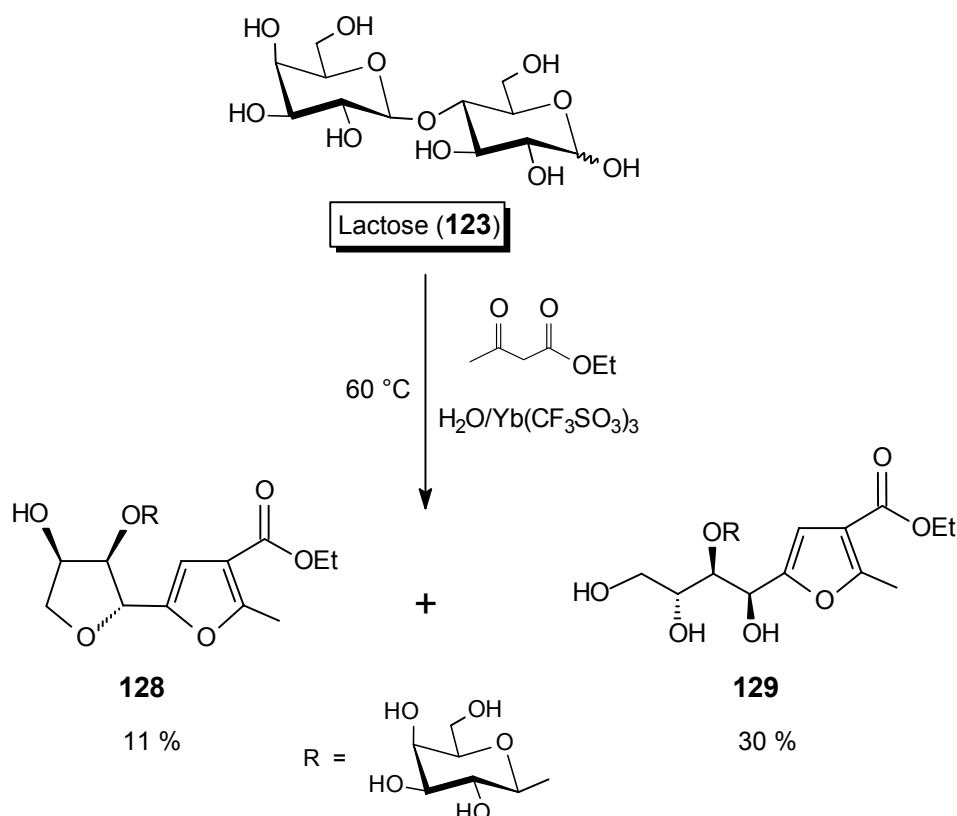
- (49) Die Acetylierung von Methylfuran **121** gelingt nach der Standardprozedur mit Acetanhydrid in Pyridin als Lösungsmittel in 79 proz. Ausbeute und liefert das Pentaacetat **122** nach Chromatographie an Kieselgel in reiner Form.

4.1.3. Lactose

- (50) Die Reaktion von Lactose (**123**) mit Acetylaceton liefert in einer Gesamtausbeute von 73% die beiden Methyfurane **124** und **125**. Beide werden nach erfolgter Chromatographie an Kieselgel getrennt erhalten; auch bei dieser Umsetzung ist der Bicyclus **124** mit 53proz. Ausbeute das Hauptprodukt der Reaktion, während **125** lediglich in 20% isoliert wird.



- (51,52) Die Acetylierung beider Produkte liefert in 73 bzw. 82% die Peracetate **126** bzw. **127**.
- (53) Lactose (**123**) wurde neben Acetylaceton auch mit Acetessigester umgesetzt. Analog den Ergebnissen der Cellobiose-Umsetzungen ist die Gesamtausbeute mit 41% deutlich niedriger als bei der Reaktion mit 2,4-Pentadion. Hier kann allerdings das offenkettige Furan **128** als Hauptprodukt in 30proz. Ausbeute isoliert werden. Der Bicyclus **129** fällt lediglich mit einem Anteil von 11% an.

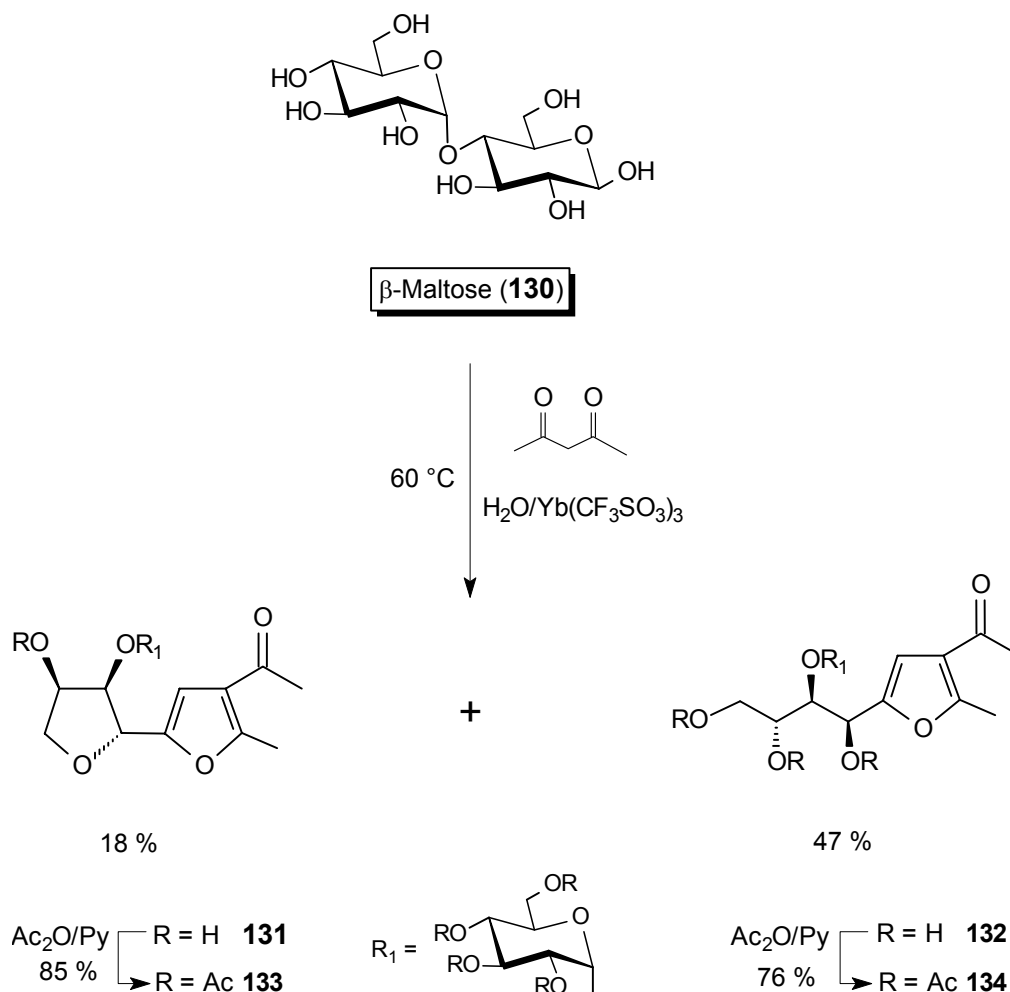


4.1.4. Maltose

Ein weiteres Disaccharid von industrieller Bedeutung ist die aus Stärke zugängliche Maltose (**130**), die üblicherweise in der β -Form kristallisiert.

- (54) Die Generierung von Furanen ausgehend von Maltose (**130**) gelingt durch Zugabe von Acetylaceton zu einer wässrigen Lösung des Disaccharids und Katalyse durch Ytterbiumtrifluormethansulfonat. Die Gesamtausbeute an Bicyclus **131** (18%) und offenkettigem Furan **132** (47%) erreicht immerhin 65%.
- (55,56) Die Peracetylierung der beiden Methylfurane erbringt in 85 bzw. 76proz. Ausbeute die entsprechenden Peracetate **133** und **134**.

Damit zeigt sich, dass die Synthese dieser Furane in einem einstufigen Prozess mit Wasser als Lösungsmittel und guten Ausbeuten durchgeführt und die Vielfalt möglicher Produkte durch Wahl der Dicarbonylverbindung und des Disaccharids gesteuert werden kann.



Eine Umsetzung entsprechender Disaccharid-Ketosen wie Isomaltulose (6) wurde versucht, aber unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte im DC lediglich ein träger Reaktionsfortschritt anhand neuer schattenhafter Flecken beobachtet werden.

4.2. Ringöffnung der Disaccharid-derivierten Furane zu 1,4-ungesättigten Dicarbonylverbindungen

Eine vielfältige Folgechemie der dargestellten Furane ist abhängig von deren oxidativer Ringöffnung zu entsprechenden 1,4-ungesättigten Dicarbonylverbindungen. Für die Oxidation von Furansystemen sind in der Literatur viele Methoden bzw. Reagenzien aufgeführt.^[33-40] Auch in vorherigen Promotionsarbeiten im Arbeitskreis konnte die Ringöffnung von α -GMF (9) mit Brom, Wasserstoffperoxid oder *m*-Chlorperbenzoesäure erfolgen.^[49] Die Anwendung dieser Methoden erbringen bei den

hier dargestellten Furanen allerdings lediglich komplexe Produktgemische. Sowohl die ungeschützten als auch die peracetylierten Verbindungen lassen sich damit nicht zu einem homogenen Produkt umwandeln.

Erfolgreich verläuft allerdings die Photooxidation mit Sauerstoff bei niedrigen Temperaturen.^[106] Mit dieser Methode hatte schon Brust^[49] Erfolge bei der Ringöffnung von α -GMF (**9**) und dem entsprechenden Peracetat.

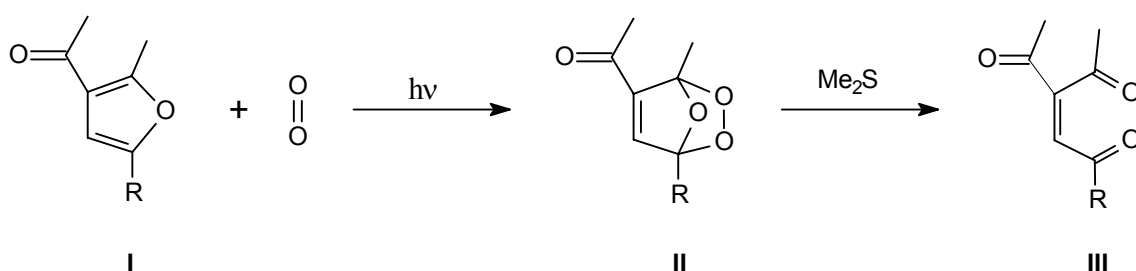
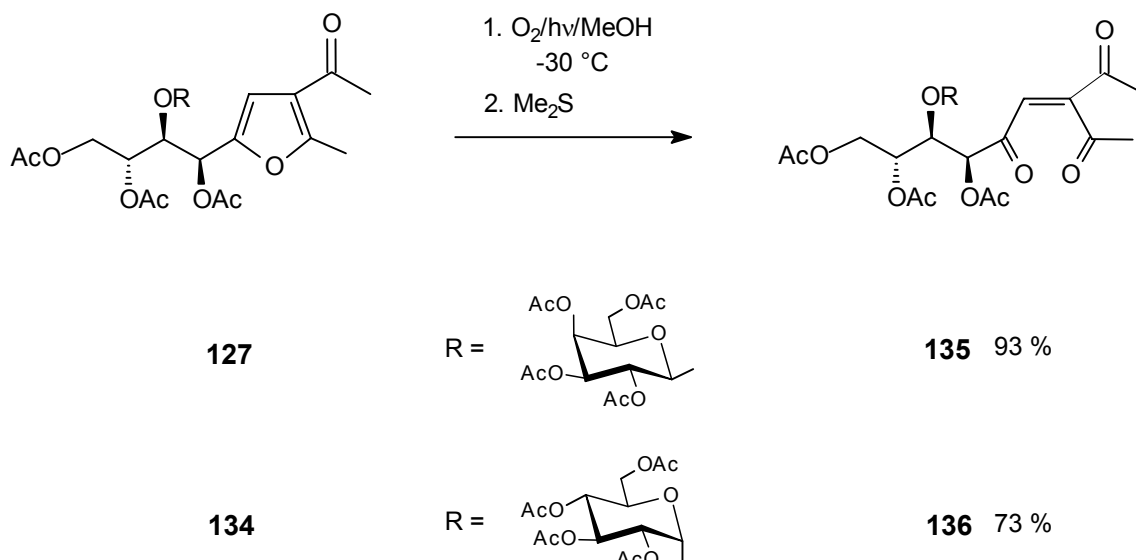


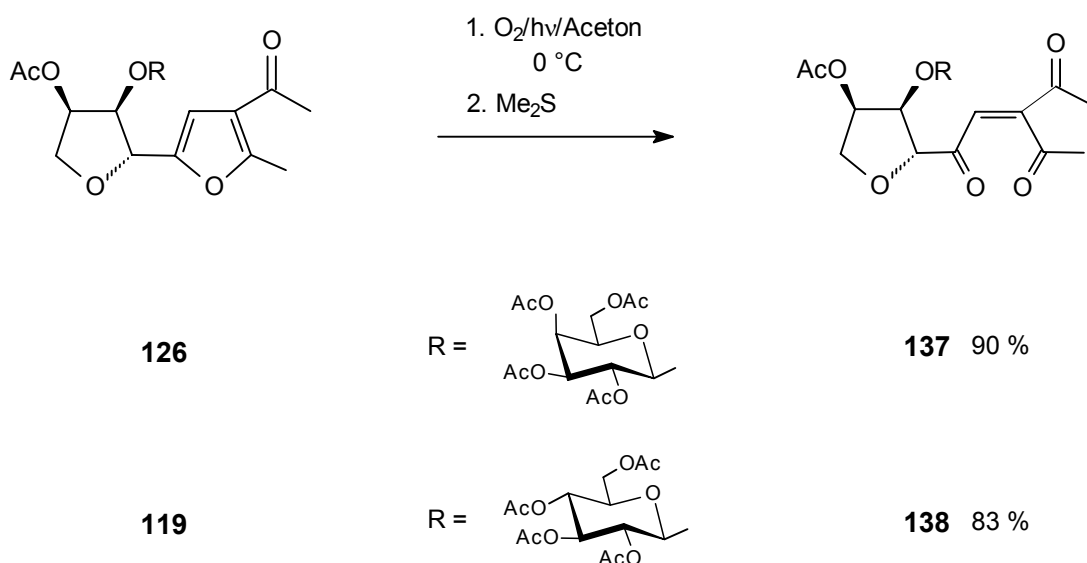
Abb. 20: Mechanismus der oxidativen Ringöffnung von Furanen mit Sauerstoff unter reduktiver Aufarbeitung.

Man löst das peracetylierte Furan in Aceton bzw. Methanol und setzt Methyleneblau zu der Lösung. Nach erfolgter Kühlung wird unter Bestrahlung mit einem 1000 Watt Halogenscheinwerfer Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Dieser wird *in situ* durch die einfallende Lichtstrahlung und den Photosensibilisator (Methyleneblau), der die Strahlungsenergie auf den Sauerstoff überträgt, aus seinem natürlich vorliegenden Triplett-Zustand in die Singulett-Form übergeführt. Dessen Addition an das Furansystem **I** unter Bildung des bicyclischen Endoperoxids **II** (Abb. 20) liefert nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid unter Freisetzung der beiden Carbonylgruppen die 1,4 Diketoverbindung **III**.

- (57,58) Dieses Verfahren kann auf die beiden peracetylierten Disaccharidfurane **127** und **134** erfolgreich angewendet werden. Oxidation und reduktive Aufarbeitung verlaufen im DC einheitlich und quantitativ, zur eindeutigen Charakterisierung ist jedoch eine chromatographische Reinigung erforderlich. Die erhaltenen Ausbeuten an den Dicarbonylverbindungen **135** und **136** sind mit 93 bzw. 73% dennoch hervorragend.



(59,60) Hinsichtlich der bei der Photooxidation einzuhaltenden Temperatur – bislang -30°C – konnte in weiteren Experimenten gezeigt werden, dass die Reaktion auch bei 0°C durchgeführt werden kann, ohne dass es zu einer merklichen Nebenproduktbildung kommt. Die Reaktion der beiden bicyclischen Furane **119** und **126** verdeutlicht dies, beide konnten bei 0°C in Aceton zu den 1,4-Diketoverbindungen **137** bzw. **138** oxidiert werden. Die Ausbeuten liegen mit 90 bzw. 83% sehr hoch und selbst bei dieser Temperatur finden nahezu keine Nebenreaktionen statt. Dies vereinfacht den apparativen Aufwand enorm, da zur Kühlung kein Kryostat benutzt werden muss, sondern ein einfaches Eisbad genügt.



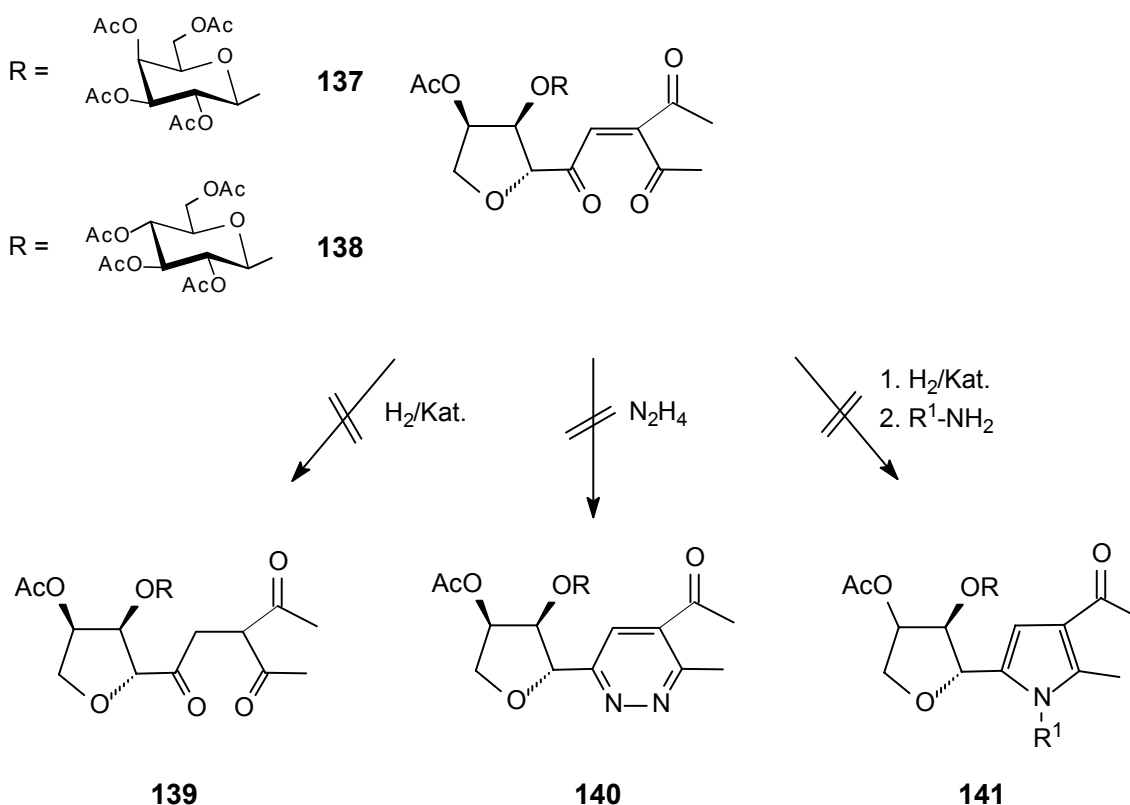
Damit konnte auch die oxidative Ringöffnung der synthetisierten Furansysteme erfolgreich und mit sehr guten Ausbeuten abgeschlossen werden. Die entstandenen 1,4-

Dicarbonylverbindungen eignen sich hervorragend als Intermediate zur Cyclisierung mit Aminen und sollen nun zu *N*-Heterocyclen umgesetzt werden.

4.3. Cyclisierungsversuche der 1,4-Diketone mit Aminen

Die beschriebenen ungesättigten 1,4-Dicarbonylverbindungen sollten sich ideal für Cyclisierungen mit Aminen bzw. Aminderivaten wie beispielsweise Hydrazin eignen. Folglich wurden die beiden acetylierten Tetrahydrofuranverbindungen **137** und **138** der Umsetzung mit Hydrazin zu **140** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, sowie der Reduktion mit Wasserstoff (zu **139**) bzw. anderen Reduktionsmitteln unterworfen. Allerdings führte keine dieser Reaktionen einheitlich zu einem Hauptprodukt, es werden lediglich komplexe Produktgemische erhalten. Auch die Generierung von Pyrrolen (**141**) gelingt nicht.

Mögliche Gründe hierfür könnten die Acetylschutzgruppen liefern, die sich bei Reaktionen mit Aminen teilweise abspalten bzw. mit Iminbildung reagieren können. Da dies nicht einheitlich verläuft, würde es die große Anzahl an Produktflecken im DC begründen.

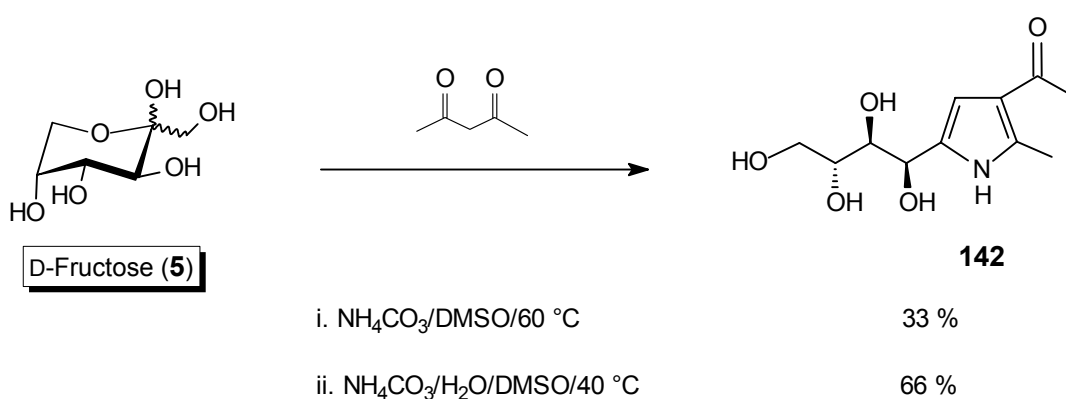


In der Folge wurde versucht, die Acetatschutzgruppen vor den Cyclisierungsreaktionen abzuspalten, aber auch hier waren die Ergebnisse negativ. Eine einheitliche Abspaltung der Acetate gelingt nicht, man erreicht lediglich teilweise Deacetylierung. Um die synthetisierten Diketoverbindungen dennoch erfolgreich zu *N*-Heterocyclen umzuwandeln bedarf es weiterer Untersuchungen, unter Umständen Verwendung anderer Schutzgruppen.

4.4. Pyrrole aus Disacchariden

Die Synthese von Pyrrolen ausgehend von Kohlenhydraten wird üblicherweise aus den 2-Aminozuckern, wie beispielsweise D-Glucosamin, durchgeführt.^[107] Eine andere Möglichkeit Pyrrole aufzubauen ist ausgehend vom Furansystem^[108] die Cyclisierung von gesättigten 1,4-Dicarbonylverbindungen mit Aminen wie in der Einleitung (S. 12-15) am Beispiel der Folgechemie von α -GMF (**9**) gezeigt wurde. Die Suche nach einem einstufigen Verfahren, um Pyrrole ausgehend von Disacchariden zu generieren war ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

Da eine polnische Arbeitsgruppe durch Umsetzung von D-Fructose mit Acetylaceton in Gegenwart von Ammoniumcarbonat und DMSO.^[109] das Methylpyrrol **142** in Ausbeuten von 33% isolieren konnte, wurde zunächst versucht, diese Methode am Beispiel der D-Fructose (**5**) zu optimieren.



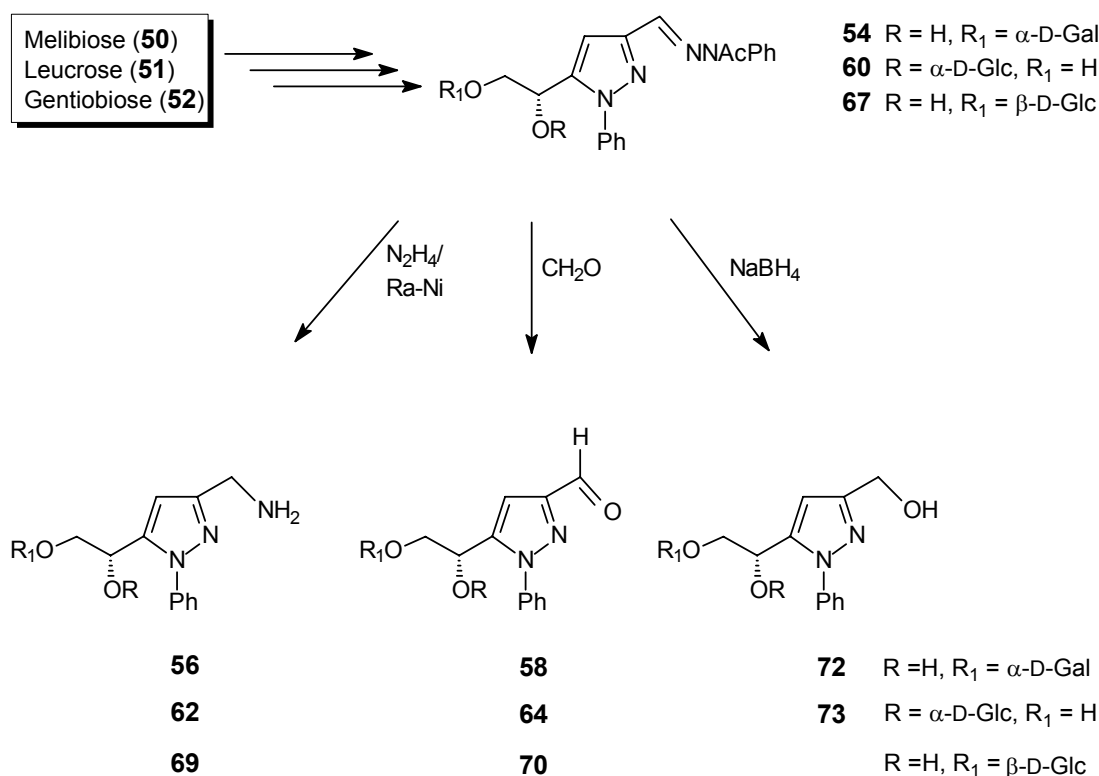
- (61) Das beste Ergebnis wird bei der Reaktion einer wässrigen Zuckerlösung mit 30proz. Volumenanteil an DMSO bei 40 °C erzielt. Hier liegt die Ausbeute an Methylpyrrol **142** bei 66%. Führt man dieselbe Reaktion bei 60 °C und unter Wasserausschluss durch, halbiert sich der Ertrag an Pyrrol. Die erzielte Ausbeute erscheint für eine einstufige *N*-

Ein weiterer Vorteil dieser Methode bezieht sich auf die Vielfalt der Synthese möglicher Pyrrole, denn sowohl Zucker als auch Dicarbonylkomponente sind variabel. Damit lassen sich entsprechend dem Substitutionsmuster sowohl direkt am Pyrrolring als auch an der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette Veränderungen vornehmen. Bezüglich eines möglichen „Finetunings“ für die Wirkstoffsynthese kann dies von entscheidender Bedeutung sein.

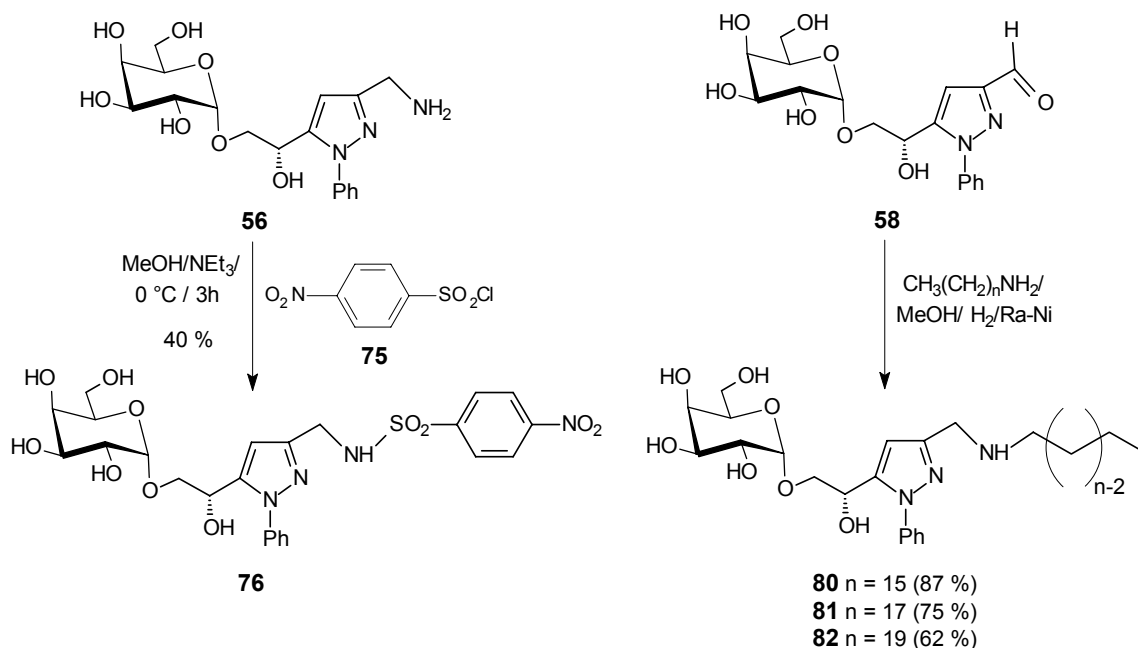
5. Zusammenfassung

Im Rahmen vorliegender Dissertation wurden eine Reihe von Verfahren zur Überführung von Disacchariden in ungesättigte *N*- und *O*-Heterocyclen mit hydrophilen Seitenketten in kurzen Reaktionssequenzen und guten Ausbeuten entwickelt, was im Hinblick auf eine industrielle Relevanz der erarbeiteten Verfahren von prinzipieller Bedeutung ist.

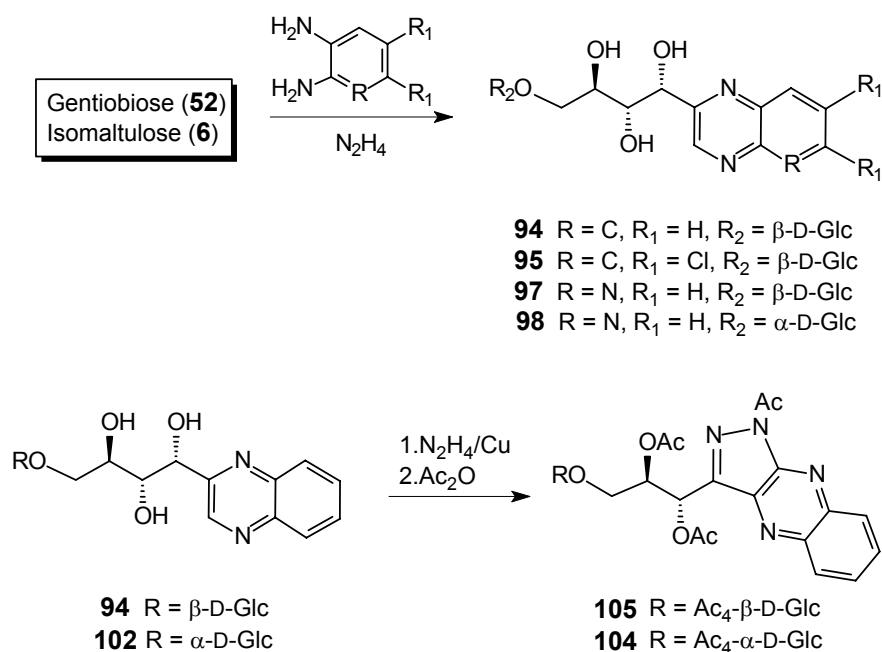
- *Pyrazole*: Ausgehend von Melibiose (**50**), Leucrose (**51**) und Gentiobiose (**52**) konnten in drei Reaktionsstufen die zentralen Pyrazolbausteine **54**, **60** und **67** generiert werden. Deren Funktionalisierung zu Aminen (**56**, **62**, **69**), Aldehyden (**58**, **64**, **70**) und perhydroxylierten Verbindungen (**72**, **73**) gelingt in je einem weiteren Reaktionsschritt.



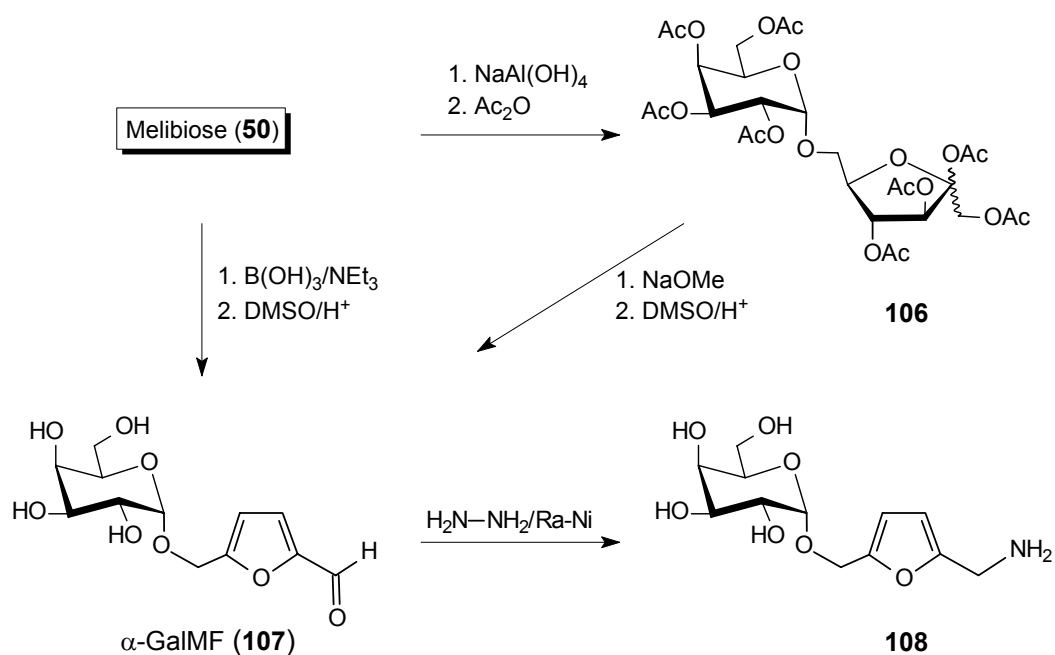
Zur Darstellung höherveredelter Pyrazole konnte zum einen aus dem Amin **56** das Sulfonamid **76** hergestellt werden, welches ein glycosyliertes Strukturanalogon des pharmazeutischen Wirkstoffs Orisul[®] darstellt. Zum anderen gelingt die reduktive Aminierung von Pyrazolaldehyden, hier am Beispiel des Melibiose-Pyrazols **58** gezeigt, mit langkettigen Fettaminen zu entsprechenden amphiphilen Verbindungen (**80**, **81**, **82**), die als Tenside bzw. Flüssigkristalle von Bedeutung sein könnten.



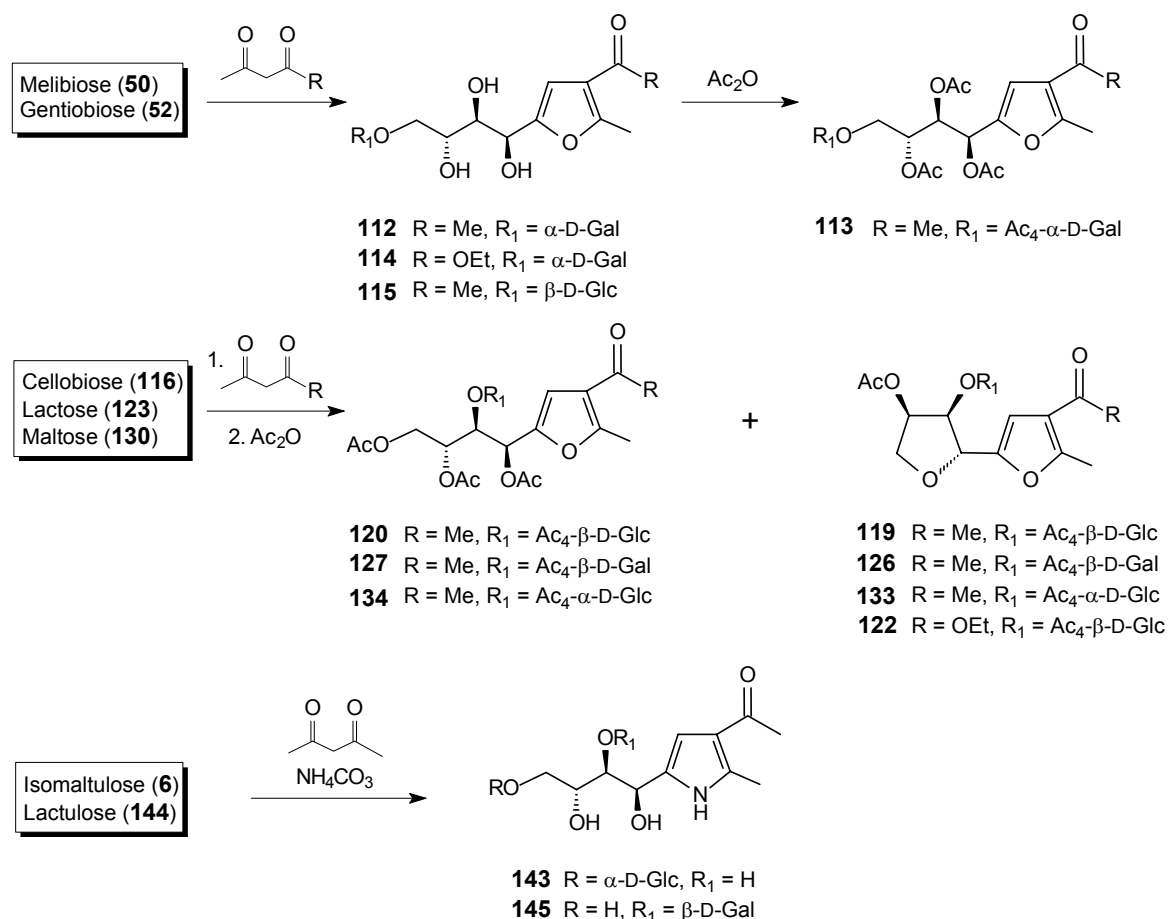
- *Chinoxaline*: Die einstufige Synthese von Chinoxalinen aus Gentiobiose (**52**) und Isomaltulose (**6**) gelingt durch Umsetzung der Disaccharide mit Hydrazin in Gegenwart verschiedener aromatischer Diamine. Dabei konnten sowohl symmetrische (**94**, **95**) als auch unsymmetrische (**97**, **98**) Chinoxaline aufgebaut werden. Die Cyclisierung der generierten Benzopyrazine mit Hydrazin zu Flavazolen konnte am Beispiel des Isomaltulose-Chinoxalins **94** und des Gentiobiose-Chinoxalins **102** zu **105** bzw. **104** erfolgreich durchgeführt werden.



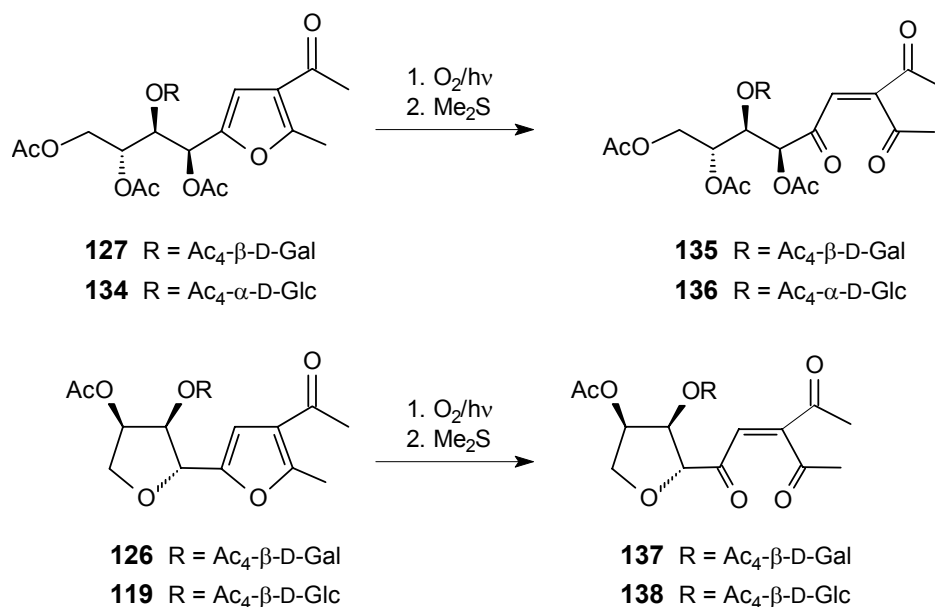
- *α -GalMF*: Zugang zu einem galactosylierten Furfural ließ sich ausgehend von Melibiose erarbeiten: Umlagerung mit Natriumaluminat zur Melibiulose, anschließende Peracetylierung zu **106** zwecks leichter Isolierung und Abspaltung der Acetate liefert *α -GalMF* (**107**) ebenso wie die experimentell einfachere *in situ* Generierung von Melibiulose mittels Borsäure und anschließender Dehydratisierung. Das aus **107** durch reduktive Aminierung gewonnene *α -GalMF*-amin stellt einen vielseitig verwendbaren Baustein für die Synthese von Tensiden und Flüssigkristallen dar.



- *Furane und Pyrrole*: Furane sind wichtige Intermediate zum Aufbau von *N*-Heterocyclen, da aus ihnen nach oxidativer Ringöffnung 1,4-ungesättigte Dicarbonylverbindungen erhalten werden. Ein einstufiger Zugang zu Furanen mit unterschiedlich glycosylierter Tetrahydroxybutyl-Seitenkette konnte ausgehend von Disaccharidaldosen (**50**, **52**, **116**, **123**, **130**) durch Umsetzung mit 1,3-Dicarbonylverbindungen erarbeitet werden. Besonders relevant hierbei ist die Entwicklung des präparativ befriedigenden, mit einfachen Reagenzien durchführbaren Zugangs zu glycosylierten Pyrrolen (**143**, **145**) durch Umsetzung von Isomaltulose (**6**) und Lactulose (**144**) mit Ammoniumcarbonat in Gegenwart von Acetylaceton:



Auch die oxidative Ringöffnung von Furanen mit Singulett-Sauerstoff konnte an den Disaccharid-derivierten Furanen **127** und **134** bzw. den beiden Bicyclen **119** und **126** problemlos realisiert werden, was zu den Dicarbonylverbindungen **135-138** führte. Diese stellen Prototypen von vielseitig verwendbaren, aus Zuckern gut zugänglichen Synthesebausteinen dar.



III Experimenteller Teil

Allgemeine Vorbemerkungen

Die **Schmelzpunkte** wurden mit einer elektrisch beheizbaren Schmelzpunktapparatur Bock-Monoskop VS oder einem Büchi SMP-20 Tauchgerät bestimmt und sind unkorrigiert.

Die **spezifischen Drehwerte** wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) bei 20 °C bestimmt.

Die **^1H und ^{13}C NMR-Spektren** wurden mit den Spektrometern AC-300 oder WM-300 der Fa. Bruker bei 300 MHz bzw. 75.5 MHz sowie AVANCE 500 bei 500 MHz bzw. 125 MHz am Institut für Organische Chemie der TU Darmstadt aufgenommen. Die Messungen wurden bei 295 K durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (δ -Skala) mit Tetramethylsilan (TMS) bei Messungen in CDCl_3 bzw. Natrium-2,2,3,3-tetradeutero-3-trimethylsilylpropionat (TSP, $\delta_{\text{H,C}} = 0.00$) in D_2O als internem Standard angegeben.

Die Signalmultiplizitäten (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = verbreitertes Signal als Präfix bzw. in Kombination mit Multiplizitäten), Intensitäten und strukturellen Zuordnungen sind in Klammern angegeben. Die Kopplungskonstanten sind am Ende der ^1H NMR-Daten in Hertz (Hz) aufgelistet. Die Auswertung der ^1H NMR-Spektren erfolgte nach erster Ordnung. Sofern erforderlich wurde die Signalzuordnung der ^1H und ^{13}C NMR-Spektren unter Verwendung von zweidimensional korrelierten $^1\text{H}/^1\text{H}$ -(COSY), $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -(HETCOR), NOESY und TOCSY durchgeführt. Die Signalzuordnung der ^1H -breitbandentkoppelten ^{13}C NMR Spektren gelang zusätzlich unter Einbezug vom DEPT Messungen.

Die **Massenspektren** wurden mit den Spektrometern MAT 311 (Datensystem SS-100 MS) und MAT 212 der Fa. Varian oder Esquire LC der Fa. Bruker an der TU Darmstadt aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte durch Felddesorption (FD) oder Elektrospray-Ionisation (ESI); die Angaben der Masse/Ladungsverhältnisse (m/z) beziehen sich auf atomare Masseneinheiten.

Die **Elementaranalysen** wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der TU Darmstadt mit einem Perkin-Elmer 240 Elemental Analyser

durchgeführt; bestimmt wurden die Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, und Stickstoff. Alle Angaben sind Molprozent, die Molmassen besitzen die Dimension [g/mol].

Dünnschichtchromatographische (DC) Untersuchungen zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes und der Reinheit der Produkte wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄-Fertigplatten der Fa. Merck, Darmstadt, durchgeführt. Die Substanzflecken wurden hierbei durch Fluoreszenz der Substanzen im UV-Licht (254 nm) und Besprühen mit:

- a) 50 proz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 150 °C,
- b) Ninhydrin in *i*PrOH bei Aminen und Erhitzen auf 170 °C detektiert.

Imidazole konnten durch Gelbfärbung in einer Joddampf-Atmosphäre sichtbar gemacht werden.

Säulenchromatographische Reinigungen sowie Trennungen wurden an Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm) der Fa. Fluka durchgeführt. Angaben über die jeweiligen Elutionsmittel sind im Text vermerkt. Die Bestimmung der **R_F-Werte** erfolgte in den zur chromatographischen Trennung benutzten Laufmitteln. Bei Benutzung anderer Laufmittel sind diese in Klammern mit den R_F-Werten vermerkt. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck bei einer Badtemperatur von 40 °C entfernt.

Die **Photooxidationen** erfolgten unter Bestrahlung mit einer Halogenlampe 500 W der Fa. Tungsram.

Reagenzien

Die verwendeten **Ionenaustauscherharze** wurden mit dem jeweiligen, für die Reaktion benötigten Lösungsmittel vorgewaschen.

Der Hydrierkatalysator **Raney-Nickel** (gebrauchsfertige wässrige Suspension des Nickelschwamms) der Fa. Fluka wurde mit dem jeweiligen, für die Reaktion benötigten Lösungsmittel vorgewaschen.

Das kommerziell erwerbliche Oxidationsmittel ***m*CPBA** (*m*-Chlorperbenzoesäure) der Fa. Merck, Darmstadt mit einem Wassergehalt von 40 % wurde in CH₂Cl₂ gelöst und

mit MgSO_4 getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels ($T < 30\text{ }^\circ\text{C}$) für Oxidationsreaktionen eingesetzt.

Mein Dank gilt Frau K. Jungk, Frau R. Lewerenz und Frau C. Rudolph sowie den Herren Dr. S. Braun, K. O. Runzheimer und Prof. Dr. J. J. Veith für die Durchführung der analytischen und spektroskopischen Messungen am Institut für Organische Chemie der TU Darmstadt.

(1) Melibiose-phenylosazon (53):

Eine Mischung von Phenylhydrazin (5.0 mL, 0.05 mol) und dest. Wasser (15 mL) wird mit Eisessig (2.7 mL) auf pH 5 eingestellt. Anschließend wird eine Lösung von Melibiose (**50**) (5.0 g, 0.02 mol) in dest. Wasser (15 mL) zugegeben und zum Rückfluß erhitzt. DC-Verfolgung des Reaktionsverlaufs (Acetonitril/Wasser, 4:1) zeigt nach 3 h vollständigen Umsatz des Eduktes an. Zur Aufarbeitung wird die noch heiße dunkelrote Reaktionslösung in dest. Wasser (50 mL) gegossen, wobei ein zähflüssiger gelber Niederschlag ausfällt, der abgesaugt wird.

Nach Waschen mit dest. Wasser wird aus MeOH kristallisiert und man erhält Phenylosazon **53** in Form gelber Kristalle: 3.9 g (50 %); Schmp. 180-182 °C; R_f = 0.67 (Acetonitril/Wasser, 4:1).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.41-3.80 (m, 10 H, 4-H, 5-H 6-H₂, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H₂), 4.35, (m, 2 H, 2 OH), 4.47 (m, 1 H, OH), 4.55 (m, 3 H, 3-H, 2 OH), 4.68 (m, 2 H, 1'-H, OH), 5.14 (d, 1 H, OH), 6.81-7.35 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 7.89 (s, 1 H, 1-H), 10.65 (s, 1 H, NH), 12.20 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 60.9, (C-6'), 69.2, 69.3, 69.5, 70.2, 71.3, 72.3, 74.6 (C-3, C-4, C-5, C-2', C-3', C-4', C-5'), 69.6 (C-6), 99.4 (C-1'), 112.3, 113.0, 120.0, 120.4, 129.8, 129.9 (2 C₆H₅), 135.1 (C-1), 138.1 (C-2), 144.2, 146.6 (2 q-C₆H₅).

MS (FD): m/z 521 $[\text{M}^+]$. – C₂₄H₃₂N₄O₉ (M = 520.54): ber. C 55.38, H 6.20, N 10.76; gef. C 53.76, H 5.98, N 10.41.

(2) **5-[(1'*S*)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-*N*-acetyl-phenylhydrazon (55):**

Eine Suspension von Melibiose-phenylosazon (**53**) (2.2g, 4.3 mmol) in Acetanhydrid (25 mL) wird 1.5 h (DC-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine klare, dunkelrote Lösung bildet, die bei fortschreitendem Reaktionsverlauf immer dunkler wird. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. abdestilliert. Zur Hydrolyse wird der zurückbleibende Sirup mit Eiswasser (50 mL) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend extrahiert man mit CH₂Cl₂ (4 x 50 mL), wäscht die vereinigten org. Extrakte mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL), Wasser (2 x 30 mL) und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc 1:1) gereinigt: Pyrazol **55** 2.1 g (70 %) als amorpher, gelber Hartschaum, R_f = 0.48 (Toluol/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.87-2.14 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.59 (bs, 3 H, NAc-CH₃), 3.71 (dd, 1 H, 2'-H_a), 3.98 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.04-4.13 (m, 3 H, 5''-H, 6''-H₂), 5.06 (m, 1 H, 2''-H), 5.09 (d, 1 H, 1''-H), 5.31 (dd, 1 H, 3''-H), 5.42 (d, 1 H, 4''-H), 5.89 (t, 1 H, 1'-H), 6.92 (s, 1 H, 4-H), 7.11-7.55 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 7.35 (s, 1 H, CH=N); $J_{1',2'a}$ = 6.3, $J_{2'a,2'b}$ = 10.7, $J_{1'',2''}$ = 3.6, $J_{2'',3''}$ = 10.5, $J_{3'',4''}$ = 3.4 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.7-20.8 (5 OAc-CH₃), 22.2 (NAc-CH₃), 61.6 (C-6''), 65.6 (C-1'), 66.8 (C-5''), 67.2 (C-3''), 67.8 (C-4''), 67.9 (C-2''), 68.9 (C-2'), 96.7 (C-1''), 103.1 (C-4), 126.0-130.4, 149.0 (2 C₆H₅), 135.9 (CH=N), 138.8, 141.7 (C-3, C-5), 169.4-170.3 (5 OAc-CO, NAc-CO).

MS (FD): m/z 737 [M⁺]. – C₃₆H₄₀N₄O₁₃ (M = 736.73): ber. C 58.69, H 5.47, N 7.60; gef. C 56.18, H 5.26, N 7.11.

(3) 5-[(1'*S*)-Hydroxy-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-*N*-acetyl-phenylhydrazon (54**):**

Zu 1.0 g (1.4 mmol) des peracetylierten Pyrazol-Derivates **55** in abs. MeOH (25 mL) gibt man Natriummethoxid (6.2 mL, 3.1 mmol, 0.5 M Lösung in MeOH) tropfenweise zu. Die klare Reaktionslösung lässt man für 3 h bei Raumtemp. rühren, anschließend wird im DC vollständiger Umsatz des Edukts erkannt. Zur Aufarbeitung wird mit saurem Ionentauscher (Amberlite IR 120, H⁺-Form) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus MeOH/Et₂O kristallisiert und erbringt 610 mg (85 %) **54** in Form hellbrauner Kristalle, $R_f = 0.65$ (Acetonitril/Wasser, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.50 (s, 3 H, NAc-CH₃), 3.34 (bs, 1 H, 1 OH), 3.40-3.61 (m, 6 H, 2_a'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 6''-H), 3.71 (bs, 1 H, 5''-H), 3.86 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.35-4.55 (m, 3 H, 3 OH), 4.68 (m, 2 H, 1'-H, 1''-H), 5.65 (d, 1 H 1'-OH), 6.95 (s, 1 H, 4-H), 7.15 (s, 1 H, CH=N), 7.21-7.30, 7.45-7.65 (2m, 10 H, 2 C₆H₅); $J_{1',2'} = 5.7$, $J_{2a',2b'} = 10.3$, $J_{1',1'-OH} = 5.9$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 20.7 (NAc-CH₃), 59.5 (C-6''), 62.1 (C-1'), 67.5, 68.8, 70.5 (C-2'', C-3'', C-4''), 67.8 (C-5''), 69.7 (C-2'), 98.4 (C-1''), 101.9 (C-4), 124.0-129.2, 144.9, 146.7 (2 C₆H₅), 134.1, 138.1 (C-3, C-5), 134.7 (CH=N), 170.3 (NAc-CH₃).

MS (FD): m/z 526 [M⁺]. – C₂₆H₃₀N₄O₈ (M = 526.54).

(4) **5-[(1'*S*)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (57):**

Zu einer Lösung von Phenylhydrazon **55** (6.2 g, 8.4 mmol) in EtOH (60 mL) gibt man 60 mL einer 35 proz. wässrigen Formaldehydlösung sowie 3.0 mL Eisessig zu. Nach 4.5 h Erhitzen unter Rückfluss wird der Reaktionsansatz i. Vak. eingeeengt und mittels Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der verbleibende Rückstand wird mit CH₂Cl₂ (3 x 70 mL) extrahiert und die vereinigten org. Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Aufreinigung durch Elution von einer Kieselgelsäule (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) ergibt 3.9 g (76 %) Pyrazolaldehyd **57** als gelbes Öl; *R*_f = 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.84-2.06 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 3.64 (dd, 1 H, 2'-H_a), 3.91 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.00 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H₂), 5.00 (m, 2 H, 1''-H, 3''-H), 5.21 (m, 1 H, 4''-H), 5.35 (m, 1 H, 5''-H), 5.83 (t, 1 H, 1'-H), 6.93 (s, 1 H, 4-H), 7.51-7.54 (m, 5 H, C₆H₅), 9.94 (s, 1 H, CHO); *J*_{1',2'a} = 6.8, *J*_{1',2'b} = 5.8, *J*_{2'a,2'b} = 10.5 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 20.9-21.0 (5 OAc-CH₃), 62.0 (C-6''), 65.8 (C-1'), 67.1, 67.2, 67.4, 67.6 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 69.2 (C-2'), 97.0 (C-1''), 105.5 (C-4), 126.3-130.8, 150.5 (C₆H₅), 137.6, 141.8 (C-3, C-5), 169.6-171.1 (5 OAc-CO), 186.8 (CHO).

MS (FD): *m/z* 604 [M⁺]. – C₂₈H₃₂N₂O₁₃ (M = 604.57).

(5) 5-[(1'*S*)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (58**):**

Eine Lösung von peracetyliertem Pyrazolaldehyd **57** (2.0 g, 3.3 mmol) wird in 20 mL abs. MeOH gelöst. Anschließend setzt man basischen Ionentauscher, (0.5 g, Amberlite IRA 410, OH⁻ Form), der vorher mehrmals mit abs. MeOH gewaschen worden ist, zu. Nach 10 h Rühren bei Raumtemp. wird der Ionentauscher abfiltriert und der Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.2 g (92 %) entschützten Pyrazolaldehyd **58** als farbloses Öl; $R_f = 0.39$ (CHCl₃/MeOH, 2:1).

¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 3.40$ - 3.55 , 3.68 (2m, 6 H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.59 (dd, 1 H, 2'-H_a), 3.83 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.33 (m, 2 H, 2 OH), 4.50 (m, 2 H, 2 OH), 4.65 (m, 1 H, 1''-H), 4.73 (m, 1 H, 1'-H), 5.69 (m, 1 H, OH) 7.00 (s, 1 H, 4-H), 7.53 - 7.70 (m, 5 H, C₆H₅), 9.95 (s, 1 H, CHO); $J_{1',2'a} = 6.7$, $J_{1',2'b} = 5.6$, $J_{2'a,2'b} = 10.3$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 60.4$ (C-6''), 63.1 (C-1'), 68.4 , 68.7 , 69.5 , 71.4 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 70.3 (C-2'), 99.3 (C-1''), 104.7 (C-4), 125.0 - 129.9 , 150.6 (C₆H₅), 138.8 , 147.0 (C-3, C-5), 186.8 (CHO).

MS (FD): m/z 394 [M⁺]. - C₁₈H₂₂N₂O₈ (M = 394.38).

(6) **3-Aminomethyl-5-[(1'*S*)-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-1-phenylpyrazol (**56**):**

- (a) Eine Suspension von peracetyliertem Pyrazol **55** (1.0 g, 1.36 mmol) in 50 mL wässrigem Hydrazinhydrat (80 proz. Lösung) wird für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf Raumtemp. gibt man eine Spatelspitze Raney-Nickel (~0.5 g) zu, verschließt den Ansatz mit einem Blasenähler und lässt für 24 h rühren. Die nach Zusatz des Katalysators einsetzende heftige Gasentwicklung ist bis dahin weitgehend abgeklungen. Anschließend wird die wässrige Phase durch Filtration über Kieselgur vom heterogenen Katalysator befreit, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand durch Elution an Kieselgel (EtOH/2.5 proz. wässriger Ammoniak, 6:1) aufgereinigt. Man erhält schließlich 350 mg (65 %) Pyrazolamin **56** mit $R_f = 0.62$ (EtOH/2.5 proz. wässriger Ammoniak 6:1).
- (b) Deacetyliertes Pyrazol **54** (400 mg, 0.76 mmol) wird in Hydrazinhydrat (25 mL, 80 proz. Lösung) suspendiert und 45 min unter Rückfluss erhitzt. Man erhält eine klare Reaktionslösung, zu der nach erfolgter Abkühlung auf Raumtemp. 0.5 g Raney-Nickel zugesetzt werden. Der Reaktionsansatz wird mit einem Blasenähler verschlossen und das Ende der einsetzenden Gasentwicklung abgewartet. Nach Filtration über Kieselgur wird der zurückbleibende Katalysator zunächst mit EtOH, dann mit Wasser gewaschen. Evaporation der Lösungsmittel i. Vak. liefert als Rohprodukt einen Sirup, der über eine Kieselgelsäule (EtOH/2.5%wässr.Ammoniak, 6:1) gereinigt wird: 260 mg (87 %) Pyrazolamin **56**; $R_f = 0.26$ (EtOH/2.5%wässr.Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.40$ (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.48-3.59 (m, 6 H, 2'-H_a, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H_b), 3.60-3.95 (bs, 7 H, 5 OH, NH₂), 3.71 (s, 2 H, 3-CH₂) 3.83 (m, 1 H, 2'-H_b), 4.65 (s, 1 H, 1''-H), 4.73 (dd, 1 H, 1'-H), 6.47 (s, 1 H, 4-H), 7.41-7.60 (3m, 5 H, C₆H₅); $J_{1',2'a} = 4.9$, $J_{1',2'b} = 6.5$, $J_{2'a,2'b} = 10.2$, $J_{5'',6''a} = 6.3$, $J_{6''a,6''b} = 10.7$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 39.6$ (3-CH₂), 60.8 (C-6''), 63.6 (C-1'), 68.9, 69.2, 70.0, 71.7 (C-2'' C-3'', C-4'', C-5''), 71.4 (C-2'), 99.5 (C-1''), 104.2 (C-4), 125.7-129.4, 154.2 (C₆H₅), 139.6, 144.3 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 396 $[\text{M}+1]^+$. – C₁₈H₂₅N₃O₇ (M = 395.41).

(7) Leucrose-phenylosazon (59):

Eine Mischung von Phenylhydrazin (10.0 mL, 0.10 mol) und dest. Wasser (30 mL) wird mit 5.3 mL Eisessig auf pH 5 eingestellt. Anschließend wird eine Lösung von Leucrose (**51**) (10.0 g, 0.03 mol) in dest. Wasser (30 mL) zugegeben und zum Rückfluß erhitzt. DC-Verfolgung des Reaktionsverlaufs (Acetonitril/Wasser, 4:1) zeigt nach 2 h vollständigen Umsatz des Eduktes an. Zur Aufarbeitung wird die noch heiße dunkelrote Reaktionslösung in 100 mL dest. Wasser gegossen, wobei ein zähflüssiger gelber Niederschlag ausfällt, der abgesaugt wird.

Nach Waschen mit dest. Wasser wird aus MeOH kristallisiert und man erhält Phenylosazon **59** in Form gelber Kristalle: 8.9 g (60 %); Schmp. 105-107 °C; R_f = 0.61 (Acetonitril/Wasser, 4:1).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.07-3.83 (m, 10 H, 4-H, 5-H 6-H₂, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H₂), 4.30, 4.49 (m, 2 H, 2 OH), 4.65 (m, 1 H, 3-H), 4.74, 4.82, 4.85 (m, je 1 H, 3 OH), 4.90 (d, 1 H, 1'-H), 4.97, 5.03 (d, je 1 H, 2 OH), 6.80-7.35 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 7.85 (s, 1 H, 1-H), 10.61 (s, 1 H, NH), 12.15 (s, 1 H, NH); $J_{1',2'} = 3.61$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 61.3, 61.7, (C-6', C-6), 70.7, 72.3, 72.4, 72.7, 73.2, 73.8 (C-3, C-4, C-2', C-3', C-4', C-5'), 81.9 (C-5), 100.0 (C-1'), 112.3, 113.1, 120.1, 120.5, 129.8, 129.9 (2 C₆H₅), 135.2 (C-1), 139.1 (C-2), 146.0, 146.4 (2 q-C₆H₅).

MS (FD): m/z 521 $[\text{M}^+]$. – C₂₄H₃₂N₄O₉ (M = 520.54): ber. C 55.38, H 6.20, N 10.76; gef. C 54.02, H 6.37, N 10.37.

(8) **5-[(1'*S*)-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-2'-acetoxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-*N*-acetyl-phenylhydrazon (61):**

Eine Suspension von Leucrose-phenylosazon (**59**) (2.2 g, 4.3 mmol) in 25 mL Acetanhydrid wird 2 h (DC-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine klare, dunkle Lösung bildet. Nach der Reaktion wird überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. abdestilliert. Zur Hydrolyse wird der zurückbleibende Sirup mit 50 mL eisgekühlter, ges. NaHCO₃-Lösung versetzt, gerührt und solange festes NaHCO₃ zugegeben, bis die wässrige Phase alkalisch reagiert. Anschließend extrahiert man mit CH₂Cl₂ (4 x 30 mL), wäscht die vereinigten org. Extrakte mit ges. NaHCO₃-Lösung (4 x 50 mL) und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus EtOH kristallisiert: Pyrazol **61** 1.9 g (60 %) in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 154-156 °C, *R*_f = 0.39 (Toluol/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.97-2.09 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.56 (s, 3 H, NAc-CH₃), 4.00 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.13 (ddd, 1 H, 5''-H) 4.21 (m, 1 H, 6''-H_b), 4.25 (m, 2 H, 2'-H₂), 4.85 (dd, 1 H, 2''-H), 4.94 (m, 1 H, 1'-H), 4.95 (d, 1 H, 1''-H), 5.05 (t, 1 H, 4''-H), 5.54 (t, 1 H, 3''-H), 6.89 (s, 1 H, 4-H), 7.15, 7.35-7.55 (m, 11 H, 2 C₆H₅, CH=N); *J*_{1'',2''} = 3.6, *J*_{2'',3''} = 10.2, *J*_{3'',4''} = 9.6, *J*_{4'',5''} = 10.0, *J*_{5'',6a''} = 2.0, *J*_{5'',6b''} = 4.9, *J*_{6a'',6b''} = 12.0 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.6-20.7 (5 OAc-CH₃), 22.0 (NAc-CH₃), 61.7 (C-6''), 65.4 (C-2'), 68.1 (C-5''), 68.5 (C-4''), 68.7 (C-1'), 69.8 (C-3''), 70.3 (C-2''), 93.5 (C-1''), 104.0 (C-4), 125.6-130.4, 149.3 (2 C₆H₅), 135.7 (CH=N), 138.5, 140.8 (C-3, C-5), 169.5-170.5 (5 OAc-CO, NAc-CO).

MS (FD): *m/z* 737 [M⁺]. – C₃₆H₄₀N₄O₁₃ (M = 736.73): ber. C 58.69, H 5.47, N 7.60, gef. C 58.38, H 5.45, N 7.61.

(9) **5-[(1'*S*)-(α-D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-*N*-acetyl-phenylhydrazon (60):**

Zu 1.0 g (1.4 mmol) des peracetylierten Pyrazol-Derivates **61** in 25 mL abs. MeOH gibt man Natriummethoxid (6.2 mL, 3.1 mmol, 0.5 M Lösung in MeOH) tropfenweise zu. Die klare Reaktionslösung lässt man für 3.5 h bei Raumtemp. rühren, anschließend wird im DC vollständiger Umsatz des Edukts erkannt. Zur Aufarbeitung wird mit saurem Ionentauscher (Amberlite IR, 120 H⁺-Form) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus MeOH kristallisiert und erbringt 630 mg (88 %) **60** in Form farbloser Kristalle, $R_f = 0.60$ (Acetonitril/Wasser, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 2.51$ (s, 3 H, NAc-CH₃), 3.10-3.65 (m, 8 H, 2'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 4.34 (bs, 1 H, OH), 4.62 (d, 1 H, 1''-H) 4.70-4.95 (m, 4 H, 4 OH), 4.75 (m, 1 H, 1'-H), 7.00 (s, 1 H, 4-H), 7.15 (s, 1H, CH=N), 7.21-7.25, 7.45-7.65 (2m, 10 H, 2 C₆H₅); $J_{1'',2''} = 3.7$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 21.5$ (NAc-CH₃), 60.4 (C-6''), 63.3 (C-2'), 69.8-72.8 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 70.2 (C-1'), 96.0 (C-1''), 104.1 (C-4), 125.3-129.9, 143.1, 147.5 (2 C₆H₅), 135.0, 138.7 (C-3, C-5), 135.6 (CH=N), 170.9 (NAc-CO).

MS (FD): m/z 526 [M⁺]. – C₂₆H₃₀N₄O₈ (M = 526.54).

(10) 3-Aminomethyl-5-[(1'S)-(α-D-glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol (62):

Deacetyliertes Pyrazol **60** (430 mg, 0.82 mmol) wird in Hydrazinhydrat (25 mL, 80 proz. Lösung) suspendiert und 45 min unter Rückfluss erhitzt. Man erhält eine klare Reaktionslösung, zu der nach erfolgter Abkühlung auf Raumtemp. 0.5 g Raney-Nickel zugesetzt werden. Der Reaktionsansatz wird mit einem Blasenähler verschlossen und das Ende der einsetzenden Gasentwicklung abgewartet. Nach Filtration über Kieselgur wird der zurückbleibende Katalysator zunächst mit EtOH und anschließend mit Wasser gewaschen. Evaporation der Lösungsmittel i. Vak. liefert als Rohprodukt einen Sirup, der über eine Kieselgelsäule (EtOH/2.5%wässr.Ammoniak, 6:1) gereinigt wird: 252 mg (78 %) Pyrazolamin **62**, $R_f = 0.26$ (EtOH/2.5%wässr.Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, D_2O): $\delta = 3.41$ (t, 1 H, 4''-H), 3.51-3.78 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 3.82 (m, 2 H, 2'-H), 4.18 (s, 2 H, 3-CH₂), 4.75 (d, 1 H, 1''-H), 4.90 (m, 1 H, 1'-H), 6.70 (s, 1 H, 4-H), 7.48-7.61 (m, 5 H, C₆H₅); $J_{3'',4''} = 9.4$, $J_{4'',5''} = 9.2$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): $\delta = 39.7$ (3-CH₂), 62.9 (C-6''), 66.3 (C-2'), 72.0 (C-1'), 72.2 (C-4''), 74.0, 74.6, 75.8 (C-2'', C-3'', C-5''), 97.8 (C-1''), 108.5 (C-4), 129.2-132.4 (C₆H₅), 140.6, 145.1, 151.1 (C-3, C-5, q-C₆H₅).

MS (FD): m/z 396 [$\text{M}+1^+$]. – C₁₈H₂₅N₃O₇ (M = 395.41).

(11) 5-[(1'*S*)-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-2'-acetoxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (63**):**

Zu einer Lösung von peracetyliertem Pyrazolderivat (**61**) (3.2 g, 4.3 mmol) in EtOH (30 mL) gibt man 30 mL einer 35 proz. Formaldehydlösung sowie 1.5 mL Eisessig. Die klare Reaktionslösung wird 6 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend lässt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 8 h. Der gesamte Reaktionsansatz wird i. Vak. konzentriert und mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase extrahiert man mit CH₂Cl₂ (4 x 50 mL) und trocknet über MgSO₄. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1) gereinigt und erbringt 1.8 g (70 %) Aldehyd **63** als farblosen Hartschaum; *R*_f = 0.56 (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.01-2.06 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 4.00 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.11 (ddd, 1 H, 5''-H), 4.24 (m, 3 H, 2'-H₂, 6''-H_b), 4.83 (dd, 1 H, 2''-H), 4.91 (d, 1 H, 1''-H), 4.98 (dd, 1 H, 1'-H), 5.04 (t, 1 H, 4''-H), 5.53 (dd, 1 H, 3''-H), 6.98 (s, 1 H, 4-H), 7.46-7.61 (m, 5 H, C₆H₅), 10.01 (s, 1H, CHO); *J*_{1',2'a} = 4.6, *J*_{1',2'b} = 7.3, *J*_{1'',2''} = 3.8, *J*_{2'',3''} = 10.3, *J*_{3'',4''} = 9.5, *J*_{4'',5''} = 10.1, *J*_{5'',6a''} = 2.1, *J*_{5'',6b''} = 4.7, *J*_{6a'',6b''} = 12.1 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.6-20.7 (5 OAc-CH₃), 61.6 (C-6''), 65.3 (C-2'), 68.1 (C-5''), 68.4 (C-4''), 68.9 (C-1'), 69.7 (C-3''), 70.2 (C-2''), 93.6 (C-1''), 106.0 (C-4), 125.8-130.0, 151.8 (C₆H₅), 138.2, 142.0 (C-3, C-5), 169.5-170.5 (5 OAc-CO), 186.3 (CHO).

MS (FD): *m/z* 604 [M⁺]. – C₂₈H₃₂N₂O₁₃ (M = 604.57): ber. C 55.63, H 5.34, N 4.63; gef. C 55.59, H 5.43, N 4.57.

(12) 5-[(1'S)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (64) und 5-[(1'S)-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-dimethylacetal (65):

- (a) 520 mg (0.86 mmol) des Pyrazolaldehyds **63** werden in abs. MeOH (15 mL) suspendiert. Anschließend tropft man 0.15 mL einer 0.5 M Natriummethoxidlösung zu und lässt die nun klare Reaktionslösung 2 h bei Raumtemp. rühren. Zur Aufarbeitung wird mit saurem Ionentauscher (Amberlite IR 120, H⁺-Form) neutralisiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 5:1) ergibt schließlich 370 mg eines 1 zu 2 Gemisches an Aldehyd **64** und Acetal **65**. (R_f **64** = 0.20, R_f **65** = 0.22 (CHCl₃/MeOH, 5:1).
- (b) Pyrazolaldehyd **63** (620 mg, 1.00 mmol) wird in 50 mL abs. MeOH suspendiert und mit 125 mg basischem Ionentauscher (Amberlite IRA 410, OH⁻-Form) versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemp., filtriert vom Ionentauscher ab und engt i. Vak. zur Trockene ein. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃/MeOH 3:1, mit 1 Vol% Net₃) gereinigt und erbringt 300 mg (75 %) Aldehyd **64** in Form eines amorphen Hartschaums.
- (c) Zu einer Suspension von 3.40 g (6.5 mmol) Pyrazol **60** in 80 mL abs. MeOH und 80 mL einer 35 proz. wässrigen Formaldehyd-Lösung gibt man 2.5 mL Eisessig und erhitzt die Mischung 4 h zum Rückfluss. Anschließend engt man den Ansatz i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Elution an einer Kieselgelsäule (CHCl₃/MeOH, 5:1 mit 1 Vol% NEt₃) auf: 2.30 g (90 %) des Pyrazolaldehyds **64** als farblosen amorphen Feststoff; R_f = 0.20 (CHCl₃/MeOH, 5:1).

64: ¹H NMR (300 MHz, [D₆]Aceton): δ = 3.36-3.47 (m, 2 H, 2''-H, 5''-H), 3.64-3.84 (m, 6 H, 2'-H₂, 3''-H, 4''-H, 6''-H₂) 4.10-4.60 (bs, 5 H, 5 OH) 4.81 (d, 1 H, 1''-H), 4.94 (m, 1 H, 1'-H), 7.11 (s, 1 H, 4-H), 7.43-7.70 (m, 5 H, C₆H₅), 9.93 (s, 1 H, CHO); $J_{1'',2''}$ = 3.4 Hz.

64: ¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]Aceton): δ = 62.9 (C-6''), 65.4 (C-2'), 71.9 (C-1', C-5''), 73.5 (C-2''), 74.0, 75.1 (C-3'', C-4''), 97.4 (C-1''), 107.4 (C-4), 127.4-130.7, 152.9 (C₆H₅), 140.4, 145.1 (C-3, C-5), 187.6 (CHO).

64: MS (FD): m/z 394 [M^+]. – $C_{18}H_{22}N_2O_8$ ($M = 394.38$).

65: 1H NMR (300 MHz, $[D_6]$ Aceton): $\delta = 3.34, 3.35$ (2s, 6 H, 2 $(OCH_3)_2$) 3.43 (m, 2 H, 2''-H, 5''-H), 3.60-3.81 (m, 6 H, 2'-H₂, 3''-H, 4''-H, 6''-H₂) 4.20-4.58 (5m, 5 H, 5 OH), 4.80 (d, 1 H, 1''-H), 4.94 (m, 1 H, 1'-H), 5.41 (s, 1 H, 3-CH(OCH_3)₂) 6.66 (s, 1 H, 4-H), 7.42-7.69 (m, 5 H, C_6H_5); $J_{1'',2''} = 3.6$ Hz.

65: ^{13}C NMR (75.5 MHz, $[D_6]$ Aceton): $\delta = 53.8, 53.9$ (2 OCH_3) 62.9 (C-6''), 65.7 (C-2'), 72.0 (C-1'), 72.2 (C-5''), 73.5 73.8, 75.3 (C-2'', C-3'', C-4''), 97.1 (C-1''), 101.3 [(3-CH(OCH_3)₂)] 106.6 (C-4), 127.2-130.7, 152.1 (C_6H_5), 141.0, 142.4 (C-3, C-5).

(13) Gentiobiose-phenylosazon (**66**):

Eine Mischung von Phenylhydrazin (5.0 mL, 50.0 mmol) und dest. Wasser (15.0 mL) wird mit Eisessig (2.7 mL) auf pH 5 eingestellt. Im Anschluss daran trägt man eine Lösung von 5.0 g (15.0 mmol) Gentiobiose (**52**) in 15.0 mL dest. Wasser ein und erhitzt 1.5 h unter Rückfluss.

Beim Abkühlen der klaren Reaktionslösung fällt das Osazon **66** in Form gelber Nadeln aus. Man saugt ab und wäscht das Rohprodukt mehrfach mit Wasser. Anschließend wird aus MeOH umkristallisiert und man erhält Osazon **66**: 3.72 g (50 %), Schmp. 177-178 °C (Zersetzung), $R_f = 0.68$ (Acetonitril/Wasser, 4:1).

1H NMR (300 MHz, $[D_6]$ DMSO): $\delta = 3.00$ -3.20 (m, 4 H, 5-H, 2'-H 3'-H, 4'-H), 3.42-3.55 (m, 3 H, 4-H, 6-H_a, 6'-H_a), 3.65-3.80 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H_b), 4.08 (m, 1 H, 6-H_b), 4.20 (d, 1 H, 1'-H), 4.48 (t, 1 H, OH), 4.52 (dd, 1 H, 3-H), 4.64 (m, 2 H, 4-OH, 6'-OH), 4.87 (m, 2 H, 2 OH), 5.00 (d, 1 H, 2'-OH), 5.10 (d, 1 H, 3-OH) 6.8-7.30 (m, 10 H, 2 C_6H_5), 7.85 (s, 1 H, 1-H), 10.65 (s, 1 H, NH), 12.20 (s, 1 H, NH); $J_{3,4} = 2.9$ $J_{3-H,3-OH} = 5.2$, $J_{1',2'} = 7.7$, $J_{2'-H,2'-OH} = 3.5$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[D_6]$ DMSO): $\delta = 60.9$, (C-6'), 69.8, 69.9, 73.7, 74.3, 76.3 76.7 (C-4, C-5, C-2', C-3', C-4', C-5'), 72.1 (C-3) 72.2 (C-6) 81) 103.8 (C-1'), 111.8, 112.6, 119.6, 120.0, 129.0, 129.4 (2 C_6H_5), 134.6 (C-1), 137.7 (C-2), 143.9, 144.6 (2 q- C_6H_5).

MS (FD): m/z 520 $[M^+]$. – $C_{24}H_{32}N_4O_9$ ($M = 520.54$): ber. C 55.38, H 6.20, N 10.76; gef. C 53.36, H 6.31, N 10.19.

(14) 5-[(1'*S*)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-*N*-acetyl-phenylhydrazon (68):

Eine Suspension von Gentiobiose-phenylosazon (**66**) (2.2g, 4.3 mmol) in 40 mL Acetanhydrid wird 1.5 h (DC-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine klare, dunkelrote Lösung bildet, die bei fortschreitendem Reaktionsverlauf immer dunkler wird. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. abdestilliert. Zur Hydrolyse wird der zurückbleibende Sirup mit 100 mL Eiswasser versetzt und 10 min gerührt. Anschließend extrahiert man mit CH_2Cl_2 (4 x 50 mL), wäscht die vereinigten org. Extrakte mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (3 x 50 mL), Wasser (2 x 30 mL) und trocknet über $MgSO_4$. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus EtOH kristallisiert: Pyrazol **68** 1.6 g (51 %) als farblose Kristalle mit $R_f = 0.46$ (Toluol/EtOAc, 1:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.96$ -2.07 (5s, je 3 H, 5 OAc- CH_3), 2.60 (bs, 3 H, NAc- CH_3), 3.65 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.85 (dd, 1 H, 2'- H_a), 3.98 (dd, 1 H, 2'- H_b) 4.08 (dd, 1 H, 6''- H_a), 4.23 (dd, 1 H, 6''- H_b), 4.53 (d, 1 H, 1''-H), 4.96 (dd, 1 H, 2''-H), 5.05 (t, 1 H, 4''-H), 5.17 (t, 1 H, 3''-H), 5.95 (dd, 1 H, 1'-H), 6.88 (s, 1 H, 4-H), 7.14-7.53 (m, 10 H, 2 C_6H_5), 7.36 (s, 1 H, CH=N); $J_{1',2'a} = 7.4$, $J_{1',2'b} = 4.5$, $J_{2'a,2'b} = 11.1$, $J_{1'',2''} = 7.9$, $J_{2'',3''} = 9.4$, $J_{3'',4''} = 7.9$, $J_{4'',5''} = 7.9$, $J_{5'',6''a} = 2.5$, $J_{5'',6''b} = 4.6$, $J_{6''a,6''b} = 12.3$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.5$ -20.7 (5 OAc- CH_3), 22.1 (NAc- CH_3), 61.8 (C-6''), 66.4 (C-1'), 68.3 (C-4''), 69.6 (C-2'), 70.9 (C-2''), 72.0 (C-5''), 72.7 (C-3''), 100.8 (C-1''), 103.6 (C-4), 125.7-130.4, 149.0 (2 C_6H_5), 135.8 (CH=N), 138.8, 140.9 (C-3, C-5), 169.0-170.5 (5 OAc-CO, NAc-CO).

MS (FD): m/z 737 $[M^+]$. – $C_{36}H_{40}N_4O_{13}$ ($M = 736.73$): ber. C 58.69, H 5.47, N 7.60; gef. C 58.39, H 5.33, N 7.54.

(15) 5-[(1'*S*)-Acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd (70):

Peracetyliertes Phenylpyrazol **68** (670 mg, 0.91 mmol) werden in EtOH (7 mL) gelöst und mit 6.5 mL einer 35 proz. wässrigen Formaldehydlösung versetzt. Nach Zugabe von 0.32 mL Eisessig wird die Reaktionsmischung 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend engt man i. Vak. ein, neutralisiert den Rückstand mit ges. NaHCO₃-Lösung und extrahiert die wässrige Phase mit CHCl₃ (3 x 50 mL). Die vereinigten org. Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) aufgereinigt und erbringt 520 mg (94 %) Pyrazolaldehyd **70** als farblosen Hartschaum; R_f = 0.47 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.97-2.07 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 3.65 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.84 (dd, 1 H, 2'-H_a), 4.05 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.09 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.21 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.52 (d, 1 H, 1''-H), 4.95 (dd, 1 H, 2''-H), 5.08 (t, 1 H, 4''-H), 5.19 (t, 1 H, 3''-H), 5.95 (m, 1 H, 1'-H), 6.97 (s, 1 H, 4-H), 7.49-7.55 (m, 5 H, C₆H₅), 10.0 (s, 1 H, CHO); $J_{1',2'a}$ = 6.7, $J_{1',2'b}$ = 4.8, $J_{2'a,2'b}$ = 10.8, $J_{1'',2''}$ = 7.9, $J_{2'',3''}$ = 9.4, $J_{3'',4''}$ = 9.3, $J_{4'',5''}$ = 9.7, $J_{5'',6''a}$ = 2.4, $J_{5'',6''b}$ = 5.4, $J_{6''a,6''b}$ = 11.2 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.1-21.3 (5 OAc-CH₃), 62.3 (C-6''), 66.6 (C-1'), 68.8 (C-4''), 69.2 (C-2'), 71.5 (C-2''), 72.6 (C-5''), 73.2 (C-3''), 101.1 (C-1''), 106.3 (C-4), 126.3-130.7, 152.1 (C₆H₅), 139.2, 142.5 (C-3, C-5), 169.7-171.1 (5 OAc-CO), 186.9 (CHO).

MS (FD): m/z 604 [M⁺]. – C₂₈H₃₂N₂O₁₃ (M = 604.57).

(16) 5-[(1'S)-Hydroxy-2'-(β-D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol-3-carboxaldehyd-N-acetyl-phenylhydrazon (67):

240 mg (0.33 mmol) peracetyliertes Pyrazol-Derivat **68** werden in 4 mL abs. MeOH gelöst und mit Natriummethoxid (0.1 mL, 0.05 mmol, 0.5 M Lösung in MeOH) tropfenweise versetzt. Die klare Reaktionslösung lässt man für 3 h bei Raumtemp. rühren, anschließend wird im DC vollständiger Umsatz des Edukts erkannt. Zur Aufarbeitung wird mit saurem Ionentauscher (Amberlite IR 120, H⁺-Form) neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus MeOH/Et₂O kristallisiert und erbringt 160 mg (92 %) **67** in Form hellbrauner Kristalle, *R_f* = 0.62 (Acetonitril/Wasser, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.50 (s, 3 H, NAc-CH₃), 2.95 (t, 1 H, 2''-H), 3.03-3.18 (m, 3 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 3.25 (bs, 2 H, 2 OH), 3.45 (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.65 (m, 1 H 6''-H_b), 3.76 (m, 1 H, 2'-H_a), 3.97 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.21 (d, 1 H, 1''-H), 4.60-5.25 (bs, 3 H, 3 OH), 4.71 (m, 1 H, 1'-H) 6.95 (s, 1 H, 4-H), 7.15 (s, 1H, CH=N), 7.20-7.27, 7.42-7.65 (2m, 10 H, 2 C₆H₅); *J*_{1',2'b} = 5.1, *J*_{2'a,2'b} = 10.2, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{2'',3''} = 8.2, *J*_{5'',6''a} = 5.5, *J*_{6''a,6''b} = 11.7 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 22.0 (NAc-CH₃), 61.4 (C-6''), 63.7 (C-1'), 70.3 (C-5''), 72.5 (C-2'), 73.7 (C-2''), 76.8 (C-4''), 77.1 (C-3''), 103.1 (C-4), 103.7 (C-1''), 125.2-130.4, 145.7, 148.0 (2 C₆H₅), 135.5 (CH=N), 136.0, 139.2 (C-3, C-5), 171.2 (NAc-CH₃).

MS (FD): *m/z* 549 [M+Na]⁺, 1078 2x [M+Na]⁺. – C₂₆H₃₀N₄O₈ (M = 526.54).

(17) 3-Aminomethyl-5-[(1'S)-hydroxy-2'-(β-D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol (69):

Deacetyliertes Pyrazol **67** (110 mg, 0.21 mmol) wird in Hydrazinhydrat (10 mL, 80 proz. Lösung) suspendiert und 45 min unter Rückfluss erhitzt. Man erhält eine klare Reaktionslösung, zu der nach erfolgter Abkühlung auf Raumtemp. 0.3 g Raney-Nickel zugesetzt werden. Der Reaktionsansatz wird mit einem Blasenähler verschlossen und das Ende der einsetzenden Gasentwicklung abgewartet. Nach Filtration über Kieselgur wird der zurückbleibende Katalysator mit EtOH und Wasser gewaschen, Evaporation der Lösungsmittel i. Vak. liefert als Rohprodukt einen Sirup, der über eine Kieselgelsäule (EtOH/2.5%wässr.Ammoniak, 6:1) gereinigt wird: 70 mg (84 %) Pyrazolamin **69** als gelbes Öl, $R_f = 0.24$ (EtOH/2.5%wässr.Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.90$ (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 3.21 (dd, 1 H, 6''-H_a) 3.50 (m, 2 H, 2'-H_a, 6''-H_b), 3.80 (m, 2 H, 2'-H_b, 3-CH₂), 3.81 (m, 1 H, 2'-H_b), 3.60-4.60 (bs, 7 H, 5 OH, NH₂), 4.00 (d, 1 H, 1''-H), 4.55 (m, 1 H, 1'-H), 6.48 (s, 1 H, 4-H), 7.24-7.55 (m, 5 H, C₆H₅); $J_{1'',2''} = 7.7$, $J_{5'',6''a} = 5.0$, $J_{6''a,6''b} = 11.5$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 37.6$ (3-CH₂), 61.4 (C-6''), 63.9 (C-1'), 70.4 (C-5''), 72.8 (C-2'), 73.8 (C-2''), 76.9, 77.2 (C-3'', C-4''), 103.8 (C-1''), 105.1 (C-4), 125.8, 128.7, 129.9 (C₆H₅), 140.0, 145.4, 149.2 (C-3, C-5, q-C₆H₅).

MS (FD): m/z 396 $[\text{M}+1]^+$. – C₁₈H₂₅N₃O₇ (M = 395.41).

(18) 3-*N*-Acetylaminoethyl-5-[(1'*S*)-acetoxy-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol (71):

60 mg (0.15 mmol) Pyrazolamin **69** werden in Pyridin (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die klare Reaktionslösung wird tropfenweise mit Acetanhydrid (0.46 g, 4.5 mmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung engt man i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in CH₂Cl₂ (20 mL) auf und extrahiert die org. Phase mit 2 N H₂SO₄ (1 x 20 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 20 mL) und Wasser (2 x 20 mL). Nach Trocknung der org. Phase über MgSO₄ wird filtriert, i. Vak. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/EtOAc, 1:1): 70 mg (72 %) peracetyliertes Produkt **71** als farbloses Öl, *R*_f = 0.38 (Toluol/EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.99-2.15 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.20 (s, 3 H, NAc-CH₃), 3.64 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.83 (dd, 1 H, 2'-H_a), 3.96 (dd, 1 H, 2'-H_b), 4.04 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.25 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.52 (m, 2 H, 3-CH₂) 4.55 (d, 1 H, 1''-H), 4.96 (dd, 1 H, 2''-H), 5.02 (t, 1 H, 4''-H), 5.13 (t, 1 H, 3''-H), 6.00 (dd, 1 H, 1'-H), 6.22 (m, 1 H, NH), 6.44 (s, 1 H, 4-H), 7.24-7.43 (m, 5 H, C₆H₅); $J_{1',2'a} = 7.3$, $J_{1',2'b} = 4.5$, $J_{2'a,2'b} = 11.2$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{2'',3''} = 9.3$, $J_{3'',4''} = 7.9$, $J_{4'',5''} = 7.8$, $J_{5'',6'a} = 2.4$, $J_{5'',6'b} = 4.6$, $J_{6'a,6'b} = 12.1$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.7-20.9 (5 OAc-CH₃), 23.3 (NAc-CH₃), 37.7 (3-CH₂) 61.8 (C-6''), 66.4 (C-1'), 68.3 (C-4''), 69.6 (C-2'), 70.9 (C-2''), 72.0 (C-5''), 72.7 (C-3''), 100.8 (C-1''), 105.5 (C-4), 126.0-129.6, 149.0 (C₆H₅), 138.9, 140.8 (C-3, C-5), 169.0-170.5 (5 OAc-CO, NAc-CO).

MS (FD): *m/z* 647 [M⁺]. – C₃₀H₃₇N₃O₁₃ (M = 647.63).

(19) 5-[(1'S)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-3-hydroxymethyl-1-phenylpyrazol (72):

Eine Lösung peracetylierter Pyrazolaldehyd **57** (0.54 g, 0.89 mmol) wird in MeOH (23 mL) gelöst und mit Natriumborhydrid (0.40 g, 10.57 mmol) versetzt. Man lässt für 17.5 h bei Raumtemp. rühren und gibt anschließend Eisessig zu, bis ein pH-Wert von 5 erreicht ist, um überschüssiges Natriumborhydrid zu zerstören. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 2:1) säulenchromatographisch gereinigt. Nach Sammeln der Fraktionen mit $R_f = 0.49$ (CHCl₃/MeOH, 2:1) wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Toluol nachgedampft (4 x 20 mL), um Spuren von Essigsäure zu entfernen: 0.40 g (74 %) **72** in Form eines farblosen Sirups.

¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.38 - 3.55 (m, 7 H, 2'-H_a, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.83 (m, 1 H, 2'-H_b), 4.46 (s, 2 H, 3-CH₂), 4.66 (m, 2 H, 1'-H, 1''-H), 6.47 (s, 1 H, 4-H), 7.42 – 7.59 (m, 5 H, C₆H₅).

¹³C NMR (125.75 MHz, [D₆]DMSO): δ = 57.3 (3-CH₂), 60.4 (C-6''), 63.1 (C-1'), 68.4, 68.7, 69.6, 71.3 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 70.7 (C-2'), 99.1 (C-1''), 104.3 (C-4), 124.9 – 128.9, 153.2 (C₆H₅), 139.5, 144.4 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 396 [M⁺]. – C₁₈H₂₄N₂O₈ (M = 396.37).

(20) 5-[(1'*S*)-(α-D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxyethyl]-3-hydroxymethyl-1-phenylpyrazol (73):

Pyrazolaldehyd **63** (280 mg, 0.46 mmol) wird in MeOH (12 mL) gelöst und mit Natriumborhydrid (100 mg, 2.60 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird für 15 h bei Raumtemp. gerührt, überschüssiges Borhydrid anschliessend durch Zusatz einiger Tropfen Eisessig zerstört. Nach Einengen der klaren Lösung i. Vak. wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) chromatographiert und man erhält 120 mg (66 %) des reduzierten Aldehyds **73** als farblosen Sirup, $R_f = 0.43$ (CHCl₃/MeOH, 3:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.10 (m, 1 H, 4''-H), 3.23 (dd, 1 H, 2''-H), 3.50 (m, 5 H, 2'-H_a, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.60 (m, 1 H, 2'-H_b), 4.47 (s, 2 H, 3-CH₂-OH), 4.50-4.80 (m, 6 H, 6 OH), 4.65 (d, 1 H, 1''-H), 4.73 (m, 1 H, 1'-H), 6.54 (s, 1 H, 4-H), 7.40-7.60 (m, 5 H, C₆H₅); $J_{1'',2''} = 3.5$, $J_{2'',3''} = 9.6$, $J_{3'',4''} = 10.0$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 57.7 (3-CH₂-OH), 61.1 (C-6''), 64.1 (C-2'), 70.5 (C-4''), 71.0 (C-1'), 72.1 (C-2''), 73.1 (C-3''), 73.4 (C-5''), 96.4 (C-1''), 106.2 (C-4), 125.8-129.4, 153.7 (C₆H₅), 139.8, 142.1 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 419 [M+Na]⁺. – C₁₈H₂₄N₂O₈ (M = 396.37).

(21) 3-Aminomethyl-5-[(1'*S*)-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-1-phenylpyrazol *N*-*p* nitro-benzolsulfonamid(76):

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 80.0 mg (0.20 mmol) Pyrazolamin **56** in 10 mL abs. MeOH und 0.1 mL NEt₃ gibt man 51.2 mg (0.23 mmol) *p*-Nitro-benzolsulfochlorid zu. Unter Argon Schutzgas-Atmosphäre wird für 3 h bei dieser Temp. gerührt, ehe weitere 26.6 mg (0.12 mmol) *p*-Nitro-benzolsulfochlorid zugesetzt werden. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird durch Zusatz von 1 mL Wasser hydrolysiert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Elution an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) gereinigt: 42 mg (40 %) Sulfonamid **76**, *R*_f = 0.48 (CHCl₃/MeOH, 3:1).

¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.20-3.70 (bs, 6 H, 5 OH, NH), 3.35-3.56, 3.71 (2m, 8 H, 2'-H₂, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 4.08 (s, 2 H, 3-CH₂), 4.57 (dd, 1 H, 1'-H), 4.62 (d, 1 H, 1''-H), 6.30 (s, 1 H, 4-H), 7.40-7.47 (m, 5 H, C₆H₅), 7.95, 8.28 (2m, je 2 H, C₆H₄); *J*_{1',2'a} = 5.0, *J*_{1',2'b} = 6.3, *J*_{1'',2''} = 2.4 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, [D₆]DMSO): δ = 41.1 (3-CH₂), 60.7 (C-6''), 62.5 (C-1'), 68.9, 69.0, 69.9, 71.8 (C-2'' C-3'', C-4'', C-5''), 70.9 (C-2'), 99.7 (C-1''), 105.2 (C-4), 124.4-129.3, 150.1, 154.3 (C₆H₄, C₆H₅), 139.1, 144.3 (C-3, C-5).

(22) 5-[(1'S)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-3-(*n*-hexadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (80**):**

Zu einer Lösung von 300 mg (0.76 mmol) Aldehyd **58** und 360 mg (1.50 mmol) *n*-Hexadecylamin in 30 mL MeOH gibt man 0.5 g Raney-Nickel und lässt 20 h unter einer Normalwasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. rühren. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, engt den Ansatz i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.69$ ergibt 410 mg (87 %) an Pyrazol **80**, als farblosen Hartschaum, $R_f = 0.69$ (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.86$ (t, 3 H, CH_3), 1.24 (s, 26 H, $[(\text{CH}_2)_{13}]$), 1.48 (m, 2 H, $\text{NHCH}_2\text{-CH}_2$), 2.78 (t, 2 H, NH-CH_2), 3.38 (dd, 1 H, 6''- H_a), 3.50 (dd, 1 H, 6''- H_b), 3.55 (m, 4 H, 2'- H_a , 2''-H, 3''-H, 5''-H), 3.71 (m, 1 H, 4''-H), 3.82 (dd, 1 H, 2'- H_b), 3.96 (s, 2 H, 3- CH_2) 3.90-4.60, 5.50 (2 bs, 6 H, 5 OH, NH), 4.64 (d, 1 H, 1''-H), 4.73 (t, 1 H, 1'-H), 6.61 (s, 1 H, 4-H), 7.42-7.61 (3m, 5 H, C_6H_5); $J_{1',2'a} = 6.3$, $J_{1',2'b} = 6.1$, $J_{2'a,2'b} = 10.3$, $J_{1'',2''} = 1.9$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 6.7$, $J_{\text{NHCH}_2\text{-CH}_2} = 7.2$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.8$ (CH_3), 21.9-31.2 $[(\text{CH}_2)_{14}]$, 46.0 (3- CH_2), 47.4 (NHCH_2), 60.3 (C-6''), 63.1 (C-1'), 68.5, 68.7, 69.3, 71.7 (C-2'' C-3'', C-4'', C-5''), 69.6 (C-2'), 99.2 (C-1''), 105.4 (C-4), 124.7-129.9, 146.8 (C_6H_5), 139.3, 145.0 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 620 $[\text{M}^+]$, 1240 $[2x \text{M}^+]$. – $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M = 619.83$).

(23) 5-[(1'*S*)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-3-(*n*-octadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (81**):**

Zu einer Lösung von 300 mg (0.76 mmol) Aldehyd **58** und 450 mg (1.50 mmol) *n*-Octadecylamin in 30 mL MeOH gibt man 0.5 g Raney-Nickel und lässt 20 h unter einer Normalwasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. rühren. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, engt den Ansatz i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.53$ ergibt 370 mg (75 %) an Pyrazol **81**, als farblosen Hartschaum, $R_f = 0.53$ (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.85$ (t, 3 H, CH_3), 1.24 (s, 30 H, $[(\text{CH}_2)_{15}]$), 1.66 (m, 2 H, $\text{NHCH}_2\text{-CH}_2$), 2.51 (t, 2 H, NH-CH_2), 3.39 (dd, 1 H, 6''- H_a), 3.51 (dd, 1 H, 6''- H_b), 3.55 (m, 4 H, 2'- H_a , 2''-H, 3''-H, 5''-H), 3.71 (m, 1 H, 4''-H) 3.71 (dd, 1 H, 2'- H_b), 4.13 (s, 2 H, 3- CH_2), 4.13-4.40, 5.65 (3 bs, 6 H, 5 OH, NH), 4.65 (d, 1 H, 1''-H), 4.73 (m, 1 H, 1'-H), 6.74 (s, 1 H, 4-H), 7.47-7.63 (3m, 5 H, C_6H_5); $J_{1',2'a} = 6.2$, $J_{1',2'b} = 6.3$, $J_{2'a,2'b} = 10.5$, $J_{1'',2''} = 2.0$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 6.7$, $J_{\text{NHCH}_2\text{-CH}_2} = 7.2$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.8$ (CH_3), 22.0-31.2 $[(\text{CH}_2)_{16}]$, 46.4 (3- CH_2), 46.9 (NHCH_2), 60.7 (C-6''), 63.1 (C-1'), 68.4, 68.7, 69.2, 71.5 (C-2'' C-3'', C-4'', C-5''), 69.6 (C-2'), 99.3 (C-1''), 106.0 (C-4), 124.3-129.6, 145.5 (C_6H_5), 139.2, 143.8 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 648 $[\text{M}^+]$, 1296 $[2x \text{M}^+]$. – $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M = 647.89$).

(24) 5-[(1'*S*)-2'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1'-hydroxyethyl]-3-(*n*-dodecacylaminoethyl)-1-phenylpyrazol (82**):**

Zu einer Lösung von 300 mg (0.76 mmol) Aldehyd **58** und 360 mg (1.50 mmol) *n*-Dodecacylamin in 30 mL MeOH gibt man 0.5 g Raney-Nickel und lässt 20 h unter einer Normalwasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. rühren. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, engt den Ansatz i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.74$ ergibt 320 mg (62 %) an Pyrazol **82**, als farblosen Hartschaum, $R_f = 0.74$ (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.86$ (t, 3 H, CH_3), 1.24 (s, 34 H, $[(\text{CH}_2)_{17}]$), 1.60 (m, 2 H, $\text{NHCH}_2\text{-CH}_2$), 2.71 (t, 2 H, NH-CH_2), 3.39 (dd, 1 H, 6''- H_a), 3.48 (dd, 1 H, 6''- H_b), 3.50 (m, 4 H, 2'- H_a , 2''-H, 3''-H, 5''-H), 3.72 (m, 1 H, 4''-H), 3.82 (dd, 1 H, 2'- H_b), 3.99 (s, 2 H, 3- CH_2) 3.90-4.60, 5.60 (3 m, 6 H, 5 OH, NH), 4.62 (d, 1 H, 1''-H), 4.71 (m, 1 H, 1'-H), 6.65 (bs, 1 H, 4-H), 7.42-7.61 (3m, 5 H, C_6H_5); $J_{1',2'a} = 6.3$, $J_{1',2'b} = 6.1$, $J_{2'a,2'b} = 10.3$, $J_{1'',2''} = 1.9$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 6.7$, $J_{\text{NHCH}_2\text{-CH}_2} = 7.2$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.8$ (CH_3), 21.9-31.2 $[(\text{CH}_2)_{18}]$, 46.0 (3- CH_2), 47.4 (NHCH_2), 60.3 (C-6''), 63.1 (C-1'), 68.5, 68.7, 69.3, 71.7 (C-2'' C-3'', C-4'', C-5''), 69.6 (C-2'), 99.1 (C-1''), 106.6 (C-4), 124.7-129.9, 146.8 (C_6H_5), 139.3, 145.0 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 676 $[\text{M}^+]$, 1352 $[2x \text{M}^+]$. – $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M = 675.95$).

(25) 5-[(1'S)-(α-D-Glucopyranosyloxy)-2'-hydroxy-ethyl]-3-(n-octadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (84):

Leucrosepyrazol **64** (410 mg, 1.0 mmol) wird in MeOH (40 mL) gelöst und mit *n*-Octadecylamin (540 mg, 2.0 mmol) versetzt. Nach Zugabe von 0.5 g Raney-Nickel wird die Reaktionslösung unter einer Normalwasserstoffatmosphäre für 20 h hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, engt den Ansatz i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Elution an einer Kieselgelsäule (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1), was schliesslich 300 mg an Produkt **84** (45 %) ergibt: $R_f = 0.60$ (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.85$ (t, 3 H, CH_3), 1.24 (s, 30 H, $[(\text{CH}_2)_{15}]$), 1.43 (m, 2 H, $\text{NHCH}_2\text{-CH}_2$), 2.60 (t, 2 H, NH-CH_2), 3.12 (t, 1 H, 4''-H), 3.22 (dd, 1 H, 2''-H), 3.40-3.55 (m, 5 H, 2'-H_a, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.61 (m, 1 H, 2'-H_b), 3.72 (s, 2 H, 3-CH₂), 3.78-4.60 (bs, 6 H, 5 OH, NH), 4.65 (d, 1 H, 1''-H), 4.73 (t, 1 H, 1'-H), 6.52 (s, 1 H, 4-H), 7.40-7.62 (m, 5 H, C_6H_5); $J_{1',2'a} = 5.8$, $J_{1'',2''} = 3.6$, $J_{2'',3''} = 9.6$, $J_{3'',4''} = 9.1$, $J_{4'',5''} = 9.0$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 6.5$, $J_{\text{NHCH}_2\text{-CH}_2} = 7.1$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 14.3$ (CH_3), 22.4-31.7 $[(\text{CH}_2)_{16}]$, 46.8 (3-CH₂), 49.3 (NHCH_2), 61.1 (C-6''), 64.1 (C-2'), 70.5 (C-4''), 71.1 (C-1'), 72.1 (C-2''), 73.1 (C-5''), 73.5 (C-3''), 96.4 (C-1''), 106.6 (C-4), 125.8-129.4, 152.5 (C_6H_5), 140.9, 143.0 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 648 $[\text{M}^+]$, 1296 $[2x \text{M}^+]$. – $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M = 647.90$).

(26) 5-[(1'*S*)-Hydroxy-2'-(α -D-glucopyranosyloxy)-ethyl]-3-(*n*-octadecylaminomethyl)-1-phenylpyrazol (85**):**

Zu einer Lösung von 820 mg (2.1 mmol) Aldehyd **83** und 1.1 g (4.0 mmol) *n*-Octadecylamin in 80 mL MeOH gibt man 0.5 g Raney-Nickel und lässt 20 h unter einer Normalwasserstoffatmosphäre rühren. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, engt den Ansatz i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.51$ ergibt 550 mg (42 %) an Pyrazol **85**, als farblosen Hartschaum, $R_f = 0.51$ (EtOH/2.5proz. wässriger Ammoniak, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.85$ (t, 3 H, CH_3), 1.29 (s, 30 H, $[(\text{CH}_2)_{15}]$), 1.46 (m, 2 H, $\text{NHCH}_2\text{-CH}_2$), 2.60 (t, 2 H, NH-CH_2), 3.08 (t, 1 H, 4''-H), 3.16 (dd, 1 H, 2''-H), 3.33 (m, 1 H, 5''-H), 3.40-3.60 (m, 4 H, 2'-H_a, 3''-H, 6''-H₂), 3.74 (s, 2 H, 3-CH₂), 3.83 (m, 1 H, 2'-H_b), 3.90-4.60, 5.5 (2 bs, 6 H, 5 OH, NH), 4.65 (d, 1 H, 1''-H), 4.70 (t, 1 H, 1'-H), 6.52 (s, 1 H, 4-H), 7.42-7.61 (m, 5 H, C_6H_5); $J_{1'',2''} = 3.5$, $J_{2'',3''} = 9.6$, $J_{3'',4''} = 9.3$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 6.7$, $J_{\text{NHCH}_2\text{-CH}_2} = 7.2$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 14.3$ (CH_3), 22.5-31.7 $[(\text{CH}_2)_{16}]$, 46.5 (3-CH₂), 48.9 (NHCH_2), 61.2 (C-6''), 63.5 (C-1'), 70.5 (C-4''), 71.1 (C-2'), 72.4 (C-2''), 73.3 (C-5''), 73.6 (C-3''), 99.3 (C-1''), 105.2 (C-4), 125.2-129.4, 151.0 (C_6H_5), 139.9, 144.8 (C-3, C-5).

MS (FD): m/z 648 $[\text{M}^+]$, 1296 $[2x \text{M}^+]$. – $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M = 647.90$).

(27) 3-*n*-Dodecanoylaminomethyl-5-[(1'*S*)-hydroxy-2'-(α -D-galactopyranosyloxy)-ethyl]-1-phenylpyrazol (86**):**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Pyrazolamin **56** (220 mg, 0.56 mmol) in 60 mL abs. MeOH tropft man Laurinsäurechlorid (0.20 mL, 0.85 mmol) zu und rührt 30 min. bei dieser Temperatur. Anschließend lässt man auf Raumtemp. erwärmen und setzt nochmals Laurinsäurechlorid (0,20 mL, 0.85 mmol) zu. Nach einer Reaktionszeit von 2 d ist maximaler Umsatz (DC-Kontrolle) zu erkennen. Zur Aufarbeitung wird überschüssiges Laurinsäurechlorid mit einigen Tropfen Wasser hydrolysiert und der Ansatz vom Lösungsmittel befreit. Chromatographische Reinigung des Rückstand an Kieselgel (Acetonitril/Wasser, 4:1) erbringt 110 mg (35 %) Produkt **86**: R_f = 0.70 (Acetonitril/Wasser 4:1).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.86 (t, 3 H, Alkyl- CH_3), 1.24 (s, 16 H, $[\text{CH}_2]_8$), 1.52 (t, 2 H, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2$), 2.12 (t, 2 H, NCOCH_2), 3.35-3.59 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 3.50 (dd, 1 H, 2'- H_a), 3.73 (bs, 1 H, 4''-H), 3.80 (dd, 1 H, 2'- H_b), 4.25 (d, 2 H, 3- CH_2), 4.40, 4.54 (2m, 4 H, 4 OH), 4.64 (bs, 1 H, 1''-H), 4.70 (dd, 1 H, 1'-H), 5.57 (d, 1 H, 1'-OH), 6.39 (s, 1 H, 4-H), 7.40-7.62 (m, 5 H, C_6H_5), 8.24 (t, 1 H, NH); $J_{1',2'} = 6.7$, $J_{2'a,2'b} = 10.4$, $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.7$, $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 6.6$, $J_{\text{NCOCH}_2-\text{CH}_2} = 7.0$, $J_{1'-\text{H},1'-\text{OH}} = 6.0$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.3 (Alkyl- CH_3), 22.4-35.7 (Alkyl- CH_2), 36.7 (3- CH_2), 60.8 (C-6''), 63.5 (C-1'), 68.9, 69.1, 70.0, 71.6 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 71.1 (C-2'), 99.5 (C-1''), 104.7 (C-4), 125.3-129.4 (C_6H_5), 139.8, 144.9, 150.8 (C-3, C-5, q- C_6H_5), 172.6 (CO).

MS (FD): m/z 601 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 1178 $[2\text{M}+\text{Na}^+]$. – $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_8$ ($M = 577.73$).

(28) 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (94):

Zu einer Lösung von Gentiobiose (**52**) (2.0 g, 5.8 mmol) in 60 mL Wasser gibt man Hydrazinhydrat (0.35 mL, 5.8 mmol) als 80 proz. Lösung. Anschließend wird der pH-Wert mittels Eisessig (0.33 mL, 5.8 mmol) auf 7-8 eingestellt und *o*-Phenylendiamin (0.6 g, 5.8 mmol) zugegeben. Die so erhaltene Suspension wird auf 100 °C erhitzt und für 18 h am Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung entfärbt man mit Aktivkohle (0.5 g), engt i. Vak. ein und reinigt den braunen amorphen Rückstand durch Elution an Kieselgel mit CHCl₃/MeOH, 3:1 als Laufmittel. So wird Chinoxalin **94** (1.2 g, 50 %) als gelber Hartschaum erhalten; $R_f = 0.57$ (CHCl₃/MeOH, 3:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 3.24$ (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 3.69 (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.80 (dd, 1 H, 4'-H_a), 3.86 (dd, 1H, 6''-H_b), 4.05 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H), 4.20 (dd, 1 H, 4'-H_b), 4.33 (d, 1 H, 1''-H), 5.34 (d, 1 H, 1'-H), 7.76-7.83 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04-8.08 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.14 (s, 1 H, 3-H); $J_{1',2'} = 1.6$, $J_{3',4'a} = 5.4$, $J_{3',4'b} = 2.2$, $J_{4'a,4'b} = 10.5$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{5'',6''a} = 5.0$, $J_{6''a,6''b} = 11.8$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): $\delta = 63.1$ (C-6''), 72.0 (C-3'), 72.2 (C-2''), 73.0 (C-2'), 73.5 (C-4'), 74.1 (C-1'), 75.6 (C-5''), 78.3 (C-3''), 78.4 (C-4''), 105.4 (C-1''), 130.1, 130.9 (C-5, C-8), 132.0, 133.0 (C-6, C-7), 143.6, 143.7 (C-4_a, C-8_a), 146.3 (C-3), 160.8 (C-2).

MS (FD): m/z 413 [M^+], 435 [$M^+ + Na$]. – C₁₈H₂₄N₂O₉ (M = 412.39).

(29) 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxabutyl]-chinoxalin (96):

Zu 210 mg (0.5 mmol) Chinoxalin **94** in 6 mL abs. Pyridin werden bei 0 °C 1.7 mL Acetanhydrid getropft. Nach beendeter Zugabe lässt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 5h. Die klare Reaktionslösung wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 40 mL) und Wasser (1 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase mit MgSO₄ engt man i. Vak. ein und reinigt das zurückbleibende gelbe Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1): 290 mg (80 %) peracetyliertes Chinoxalin **96**; *R*_F = 0.38 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.90-2.21 (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 3.60 (dd, 1 H, 4'-H_a) 3.62 (ddd, 1 H, 5''-H), 4.03-4.18 (m, 2 H, 4'-H_b, 6''-H_a), 4.25 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.50 (d, 1 H, 1''-H), 4.96-5.21 (m, 3 H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 5.34 (m, 1 H, 3'-H), 5.76 (dd, 1 H, 2'-H), 6.31 (d, 1 H, 1'-H), 7.78 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.10 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 8.90 (s, 1 H, 3-H); *J*_{1',2'} = 3.2, *J*_{2',3'} = 8.3, *J*_{3',4'a} = 5.6, *J*_{4'a,4'b} = 11.3, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{5'',6''b} = 3.1, *J*_{6''a,6''b} = 7.9 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.5-20.9 (7 OAc-CH₃), 62.0 (C-6''), 67.3 (C-4'), 68.6 (C-4''), 69.3 (C-3'), 71.1 (C-2''), 71.3 (C-2'), 72.1 (C-5''), 72.8, 72.9 (C-1', C-3''), 100.7 (C-1''), 129.2, 129.3 (C-5, C-8), 130.3, 130.5 (C-6, C-7), 141.6, 142.1 (C-4_a, C-8_a), 143.3 (C-3), 151.0 (C-2), 169.0-170.5 (7 OAc-CO).

(30) 6,7-Dichlor-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (95):

2.0 g (5.8 mmol), Gentiobiose (**52**) werden mit 0.35 mL (5.8 mmol) einer 80 proz. wässrigen Hydrazinhydratlösung versetzt. Anschliessend verdünnt man mit Wasser (60 mL) und setzt dem Reaktionsansatz Eisessig (0.33 mL, 5.8 mmol) zu. Nach Zugabe von 4,5-Dichlor-1,2-phenylendiamin (1.6g 8.8 mmol) wird auf 100 °C erwärmt und 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung filtriert man vom ausgefallenen Niederschlag ab, engt das Filtrat i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 2:1): 1.2 g (45 %) Chinoxalin **95** als gelblichers Öl; R_f = 0.38 (CHCl₃/MeOH, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.00 (dd, 1 H, 2''-H), 3.06-3.12 (m, 3 H, 3'-H, 3''-H, 4''-H), 3.48 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 3.67 (m, 2 H, 2'-H, 6''-H_b), 3.85 (m, 1 H, 5''-H), 4.08 (dd, 1 H, 4'-H_b), 4.17 (d, 1 H, 1''-H), 4.70-5.20 (bs, 7 H, 7 OH), 5.15 (d, 1 H, 1'-H), 8.36-8.40 (2s, je 1 H, 5-H, 8-H), 9.14 (s, 1 H, 3-H); $J_{1',2'} = 1.8$, $J_{3',4'b} = 2.3$, $J_{4'a,4'b} = 10.3$, $J_{1'',2''} = 7.7$, $J_{2'',3'} = 8.5$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 61.4 (C-6''), 70.0 (C-5''), 70.4 (C-3'), 72.7 (C-4'), 72.8 (C-1'), 74.1 (C-2''), 74.6 (C-2'), 76.7, 77.2 (C-3'', C-4''), 104.1 (C-1''), 129.9, 130.1 (C-6, C-7), 132.0, 132.7 (C-5, C-8), 139.8, 139.9 (C-4_a, C-8_a), 147.1 (C-3), 161.0 (C-2).

MS (FD): m/z 503 [M+Na]⁺, 986 [2M+Na]⁺. – C₁₈H₂₂N₂O₉Cl₂ (M = 481.29).

(31) 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**97a**):

3-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**97b**):

Gentiobiose (**52**) (2.0 g, 5.8 mmol) wird mit wässrigem Hydrazinhydrat (1.1 mL 80 proz. Lösung, 17.5 mmol) versetzt und nach Verdünnung mit Wasser (60 mL) wird der pH-Wert der Lösung mittels Eisessig (0.9 mL, 16.6 mmol) auf etwa 4 eingestellt. Nach Zugabe von 2,3-Diaminopyridin (0.6 g, 5.8 mmol) erwärmt man auf 100 °C und lässt die Reaktionsmischung für 16 h am Rückfluss rühren. Zur Aufarbeitung wird zunächst von nicht umgesetztem Diaminopyridin abfiltriert, die klare Lösung i. Vak. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 2:1) gereinigt: 1.1 g Pyrazin **97** (46 %) als 1:1-Gemisch der beiden Stereoisomeren **a** und **b**, wobei eine eindeutige Signalzuordnung nicht möglich ist; $R_f = 0.30$ (CHCl₃/MeOH, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 3.02$ -3.20 (m, 4 H, 3'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H), 3.50 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 3.69 (m, 2 H, 2'-H, 6''-H_b), 3.86 (m, 1 H, 5''-H), 4.08 (dd, 1 H, 4'-H_b), 4.17 (d, 1 H, 1''-H), 4.60-5.40 (bs, 7 H, 7 OH), 5.21 (s, 1 H, 1'-H), 7.84-7.90 (m, 1 H, 7-H), 8.50-8.56 (m, 1 H, 8-H), 9.12-9.16 (m, 1 H, 6-H), 9.21, 9.27 (2s, zusammen 1 H, 2-H von **97b** bzw. 3-H von **97a**); $J_{4'a,4'b} = 10.0$, $J_{1'',2''} = 6.5$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 61.4$ (C-6''), 70.0 (C-5''), 70.4 (C-3'), 72.7 (C-4'), 72.9 (C-1'), 74.1 (C-2''), 74.6 (C-3''), 76.7, 77.3 (C-2', C-4''), 104.1 (C-1''), 125.4 und 125.9 (C-7), 135.9 (C-8_a), 138.2 und 138.4 (C-8), 146.7 und 148.4 (C-3 von **97a** bzw. C-2 von **97b**) 149.5 und 149.9 (C-4_a), 153.6 und 154.2 (C-6), 160.5 und 162.7 (C-2 von **97a** bzw. C-3 von **97b**).

(32) 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**99a**):

3-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**99b**):

145 mg (0.35 mmol) Pyrazin **97a/b** werden in 7 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss daran tropft man Acetanhydrid (1.3g, 13.0 mmol) zu, lässt die Lösung auf Raumtemp. erwärmen und rührt für 15 h weiter. Zur Aufarbeitung wird die klare Reaktionslösung i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (30 mL) aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 20 mL), ges. NaHCO₃ (3 x 20 mL) und Wasser (1 x 20 mL) extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase mit MgSO₄ wird i. Vak. eingeeengt und der verbleibende Sirup an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) chromatographisch gereinigt: 200 mg (80 %) peracetyliertes Pyrazin **99** als nicht trennbares Gemisch der beiden Stereoisomeren **a** und **b**; *R*_f = 0.41 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.89-2.25 (14s, je 3 H, 14 OAc-CH₃ von **99a** und **b**), 3.60-3.70 (m, 2 H, 4'-H_a, 5''-H), 4.10 (m, 2 H, 4'-H_b, 6''-H_a), 4.25 (m, 1 H, 6''-H_b), 4.52 (2d, zusammen 1 H, 1''-H von **99a** und **b**), 4.97 (m, 1 H, 2''-H), 5.08 (m, 1 H, 4''-H), 5.20 (m, 1 H, 3''-H), 5.35 (m, 1 H, 3'-H), 5.73 (m, 1 H, 2'-H), 6.35 (2d, zusammen 1 H, 1'-H von **99a** und **b**), 7.75 (m, 1 H, 7-H), 8.46 (m, 1 H, 8-H), 8.96 und 9.18 (2s, zusammen 1 H, 2-H von **99b** und 3-H von **99a**), 9.19 (m, 1 H, 6-H); *J*_{1',2'} = 2.8 *J*_{1'',2''} = 7.5 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.3-20.8 (OAc-CH₃), 62.0 (C-6''), 67.1 und 67.4 (C-4' von **99a** und **b**), 68.5 (C-4''), 69.2 (C-3'), 71.0 (C-2''), 71.1 (C-2'), 71.4 (C-5''), 72.6 (C-1'), 72.9 (C-3''), 100.5 (C-1''), 125.6 und 125.9 (C-7 von **99a** und **b**) 136.9 und 137.5 (C-8_a von **99a** und **b**), 138.4 (C-8) 144.3 und 146.0 (C-3 von **99a** und C-2 von **99b**), 149.0 und 150.6 (C-4_a von **99a** und **b**), 152.6 (C-2 von **99a** und C-3 von **99b**), 154.5 und 154.6 (C-6 von **99a** und **b**), 169.0-170.5 (OAc-CO).

MS (FD): *m/z* 708 [M]⁺. – C₃₁H₃₇N₃O₁₆ (M = 707.64).

(33) 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**98a**):

3-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**98b**):

Isomaltulose (**6**) (1.0 g, 2.9 mmol) wird mit wässrigem Hydrazinhydrat (0.6 mL, 8.8 mmol, 80 proz. Lösung) versetzt und nach Verdünnung mit Wasser (30 mL) wird der pH Wert der Lösung von ursprünglich 9 mittels Eisessig (0.5 mL, 8.3 mmol) auf etwa 4 eingestellt. Nach Zugabe von 2,3-Diaminopyridin (0.32 g, 2.9 mmol) erwärmt man auf 100 °C und lässt die Reaktionsmischung für 24 h am Rückfluss rühren. Zur Aufarbeitung wird zunächst von nicht umgesetztem Diaminopyridin abfiltriert, mit 2 N NaOH neutralisiert, die klare Lösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 2:1) gereinigt: 500 mg Pyrazin **98** (40 %) als 1:1-Gemisch (¹H NMR) der beiden Stereoisomeren **a** und **b**, wobei eine eindeutige Signalzuordnung nicht möglich ist; *R*_f = 0.39 (CHCl₃/MeOH, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.05-3.20 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 3.40-3.49 (m, 3 H, 3'-H, 3''-H, 6''-H_a), 3.50-3.60 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_b), 3.70-3.85 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H_b, 5''-H), 4.70 (d, 1 H, 1''-H), 4.30-5.10 (bs, 7 H, 7 OH), 5.23 (m, 1 H, 1'-H), 7.84-7.90 (m, 1 H, 7-H), 8.50-8.56 (m, 1 H, 8-H), 9.12-9.16 (m, 1 H, 6-H), 9.21 und 9.28 (2s, zusammen 1 H, 2-H von **98b** bzw. 3-H von **98a**); *J*_{1'',2''} = 3.5 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 61.2 (C-6''), 69.4 (C-5''), 69.8 (C-4'), 70.5 (C-3'), 72.7 (C-1'), 72.8 (C-2''), 73.9 (C-3''), 74.6, 74.7 (C-2', C-4''), 98.6 (C-1''), 124.7 und 125.2 (C-7), 135.6 und 135.7 (C-8_a), 137.4 und 137.6 (C-8), 145.9 und 147.6 (C-3 von **98a** bzw. C-2 von **98b**) 149.2 und 149.5 (C-4_a), 152.8 und 153.5 (C-6), 160.2 und 162.4 (C-2 von **98a** bzw. C-3 von **98b**).

MS (FD): *m/z* 453 [M+K]⁺. – C₁₇H₂₃N₃O₉ (M = 413.38).

(34) 2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**100a**):

3-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxybutyl]-pyrido-[2,3-*b*]-pyrazin (**100b**):

140 mg (0.34 mmol) Pyrazin **98** werden in 7 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss daran tropft man Acetanhydrid (1.3g, 13.0 mmol) zu, lässt die Lösung auf Raumtemp. erwärmen und rührt für 15 h weiter. Zur Aufarbeitung wird die klare Reaktionslösung i. Vak. eingengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (30 mL) aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 20 mL), ges. NaHCO₃ (3 x 20 mL) und Wasser (1 x 20 mL) extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase mit MgSO₄ wird i. Vak. eingengt und der verbleibende Sirup an Kieselgel (Toluol/EtOAc. 1:1) chromatographisch gereinigt: 190 mg (80 %) peracetyliertes Pyrazin **100** als nicht trennbares Gemisch der beiden Stereoisomeren **a** und **b**; *R*_f = 0.45 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.95-2.35 (14s, je 3 H, 14 OAc-CH₃ von **100a** und **b**), 3.70-3.83 (m, 2 H, 4'-H₂), 3.95 (m, 1 H, 5''-H), 4.07 (m, 1 H, 6''-H_a), 4.25 (m 1 H, 6''-H_b), 4.85 (m, 1 H, 2''-H), 5.05 (m, 1 H, 4''-H), 5.10 (m, 1 H, 1''-H), 5.33 (m, 1 H, 3'-H), 5.42 (m, 1 H, 3''-H), 5.80 (m, 1 H, 2'-H), 6.37 (d, 1 H, 1'-H), 7.75 (m, 1 H, 7-H), 8.49 (m, 1 H, 8-H), 8.99 und 9.10 (2s, zusammen 1 H, 2-H von **100b** und 3-H von **100a**), 9.20 (m, 1 H, 6-H); *J*_{1',2'} = 3.0 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 20.6-21.6 (OAc-CH₃), 61.9 (C-6''), 66.2 (C-4'), 67.9 (C-5''), 68.6 (C-4''), 68.9 (C-3'), 70.1 (C-3''), 70.8 (C-2''), 71.6 (C-2'), 71.7 (C-1'), 95.8 (C-1''), 125.8 und 126.1 (C-7 von **100a** und **b**), 137.1 und 137.8 (C-8_a von **100a** und **b**), 138.7 (C-8) 144.3 und 146.0 (C-3 von **100a** und C-2 von **100b**), 149.0 und 150.6 (C-4_a von **100a** und **b**) 152.7 (C-2 von **100a** und C-3 von **100b**), 154.7 und 154.9 (C-6 von **100a** und **b**), 169.1-170.7 (OAc-CO).

MS (FD): *m/z* 708 [M]⁺. – C₃₁H₃₇N₃O₁₆ (M = 707.64).

(35) 3-[(1'*S*,2'*R*)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',-dihydroxypropyl]-1-*H*-pyrazolo-[3,4-*b*]-chinoxalin (103):

Zu einer Lösung von 300 mg (0.73 mmol) des Chinoxalins **102** in 10 mL Eisessig gibt man 0.25 mL Hydrazin-Hydrat (80 proz. wässrige Lösung) und eine Spatelspitze (~ 0.5 g) Kupferpulver. Anschließend wird 4 h am Rückfluss erhitzt. Nach Filtration der Reaktionsmischung wird das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der verbleibende Rückstand durch Elution an Kieselgel (Chloroform/MeOH, 3:1) gereinigt. Man erhält 150 mg (48 %) des Flavazols **103** als hellgelben amorphen Hartschaum, $R_f = 0.41$ (CHCl₃/MeOH, 3:1).

¹H NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 3.14$ (m, 1 H, 5''-H), 3.24 (dd, 1 H, 2''-H), 3.54 (t, 1 H, 4''-H), 3.65 (dd, 1 H, 3'-H_a), 3.81 (m, 1 H, 3''-H), 4.01 (dd, 1 H, 3'-H_b), 4.07 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.28 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.69 (m, 1 H, 2'-H), 4.77 (d, 1 H, 1''-H), 5.03 (d, 1 H, 1'-H), 7.82 (m, 1 H, 7-H), 7.91 (m, 1 H, 6-H), 8.14 (d, 1 H, 5-H), 8.28 (d, 1 H, 8-H), 13.77 (bs, 1 H, NH); $J_{5,6} = 8.5$, $J_{6,7} = 7.1$, $J_{7,8} = 8.5$, $J_{1',2'} = 9.1$, $J_{2',3'a} = 2.0$, $J_{2',3'b} = 4.5$, $J_{3'a,3'b} = 9.7$, $J_{1'',2''} = 3.6$, $J_{2'',3''} = 9.5$, $J_{4'',5''} = 9.2$, $J_{5'',6''} = 5.7$, $J_{6'',a,6'',b} = 11.7$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 63.8$ (C-6''), 68.3 (C-1'), 69.1 (C-3'), 69.9 (C-3''), 70.5 (C-5''), 71.3 (C-2'), 72.6 (C-2''), 73.9 (C-4''), 99.0 (C-1''), 128.1 (C-7), 128.7 (C-5), 130.4 (C-8), 131.1 (C-6), 135.5, 140.4 (C-10, C-11), 141.3, 144.3 (C-12, C-13), 147.2 (C-3).

(36) 1-*N*-Acetyl-3-[(1'*S*,2'*R*)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',-diacetoxypropyl]-1-*H*-pyrazolo-[3,4-*b*]-chinoxalin (104):

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden 350 mg (0.83 mmol) Flavazol **103** in 7 mL abs. Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 5.5 mL (58.10 mmol) Acetanhydrid zugetropft und 30 min unter Eiskühlung weitergerührt. Nach Rühren bei Raumtemp. für 16 h wird mit 4 mL MeOH hydrolysiert und i. Vak. eingedampft. Der verbleibende gelbe Sirup wird mit Toluol (4 x 5 mL) nachgedampft und durch Elution an Kieselgel (EtOAc/Toluol, 3:1) gereinigt: 505 mg (90 %) peracetyliertes Flavazol **104** als hellgelber Sirup; $R_f = 0.63$ (EtOAc/Toluol, 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +119.9$ ($c = 1.0$, DMSO).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.93\text{--}2.30$ (6s, je 3 H, 6 OAc-CH₃), 2.87 (s, 3 H, NAc-CH₃), 3.93-3.96 (m, 1 H, 5''-H), 3.98 (m, 1 H, 3'-H_a), 4.02 (m, 2 H, 3'-H_a, 6''-H_a), 4.13 (m, 1 H, 6''-H_b), 4.83 (dd, 1 H, 2''-H), 4.96 (m, 1 H, 4''-H), 5.13 (d, 1 H, 1''-H), 5.24 (m, 1 H, 3''-H), 5.82 (m, 1 H, 2'-H), 6.54 (d, 1 H, 1'-H), 7.99 (m, 1 H, 7-H), 8.03 (m, 1 H, 6-H), 8.27 (d, 1 H, 5-H), 8.33 (d, 1 H, 8-H); $J_{5,6} = 8.6$, $J_{6,7} = 6.8$, $J_{1',2'} = 5.3$, $J_{1'',2''} = 3.6$, $J_{2'',3''} = 10.3$, $J_{3'',4''} = 9.7$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.2\text{--}20.9$ (OAc-CH₃), 23.7 (NAc-CH₃), 61.6 (C-6''), 64.9 (C-3'), 67.2 (C-5''), 67.7 (C-1'), 68.2 (C-4''), 69.3 (C-3''), 69.8 (C-2''), 70.7 (C-2'), 95.0 (C-1''), 128.8 (C-5), 129.7 (C-8), 130.0 (C-7), 132.4 (C-6), 136.6, 137.3 (C-10, C-11), 140.9, 143.2 (C-12, C-13), 145.4 (C-3), 169.2-169.9 (NAc-CO, OAc-CO).

(37) 1-*N*-Acetyl-3-[(1'*S*,2'*R*)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1',2',-diacetoxypropyl]-1-*H*-pyrazolo-[3,4-*b*]-chinoxalin (105):

Chinoxalin **94** (1.1 g, 2.7 mmol) wird mit 36.5 mL Eisessig und 0.92 mL Hydrazinhydrat (80 proz. Wässrige Lösung) versetzt. Nach Zugabe von zwei Spatelspitzen (~ 1.0 g) Kupferpulver wird die Suspension für 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend filtriert man vom zugesetzten Kupferpulver ab, engt die Reaktionslösung i. Vak. ein, um das so erhaltene Rohprodukt direkt zu acetylieren. Dazu nimmt man den verbleibenden Rückstand in Pyridin (30 mL) auf, kühlt auf 0 °C und tropft Acetanhydrid (10.5 mL) zu. Nach Entfernung der Eiskühlung wird für 16 h bei Raumtemp. gerührt, die klare Reaktionslösung i. Vak. eingengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wäscht man mit 2 N HCl (3 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 40 mL) und Wasser (2 x 30 mL). Nach Trocknung über MgSO₄ engt man die org. Phase i. Vak. ein und reinigt das so erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (Toluol/EtOAc 2:1): 910 mg (52 %) peracetyliertes Flavazol **105** als gelber Sirup; *R*_f = 0.29 (Toluol/EtOAc 2:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.91-1.98 (6s, je 3 H, 6 OAc-CH₃), 2.14 (s, 3 H, NAc-CH₃), 3.64 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.89 (dd, 1 H, 3'-H_a), 4.05 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.18 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.26 (dd, 1 H, 3'-H_b), 4.55 (d, 1 H, 1'-H), 4.93 (dd, 1 H, 2''-H), 5.02 (t, 1 H, 4''-H), 5.14 (t, 1 H, 3''-H), 5.88 (m, 1 H, 2'-H), 6.61 (d, 1 H, 1'-H), 7.68, 7.78 (2m, je 1 H, 6-H, 7-H), 8.09, 8.21 (2d, je 1 H, 5-H, 8-H); *J*_{5,6} = 8.5, *J*_{7,8} = 8.4, *J*_{1',2'} = 5.3, *J*_{2',3'a} = 6.9, *J*_{2',3'b} = 3.2, *J*_{3'a,3'b} = 11.7, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{2'',3''} = 9.4, *J*_{3'',4''} = 9.4, *J*_{5'',6'a} = 2.5, *J*_{5'',6'b} = 4.6, *J*_{6'a,6'b} = 12.3 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1-19.9 (OAc-CH₃), 27.9 (NAc-CH₃), 60.9 (C-6''), 66.5 (C-3'), 67.5 (C-1', C-4''), 70.9 (C-2''), 71.4 (C-5''), 71.8 (C-2'), 71.9 (C-3'') 100.0 (C-1''), 127.2 (C-5), 127.3 (C-7), 129.6 (C-8), 130.5 (C-6), 134.0, 140.2-140.9, 142.5 (C-3, C-10, C-11, C-12, C13), 168.4-169.7 (NAc-CO, OAc-CO).

(38) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-(2',3'4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl)- α / β -D-fructofuranose (106**):**

Die für die Isomerisierung benötigte unstabilisierte Natriumaluminat-Lösung wird durch vorsichtiges Auflösen von 7.6 g Aluminiumspänen in 73 g einer 21 proz. Natronlauge hergestellt. Die so nach Filtration erhaltene Natriumaluminat-Lösung wird für die Reaktion verwendet.

Zu Melibiose Monohydrat (**50**) (6.25 g, 17.3 mmol) gibt man 10.5 mL der frisch bereiteten Natriumaluminat Lösung zu und erhitzt die Reaktionsmischung auf 45 °C, wobei sich eine klare, hellbraune Lösung bildet. Nach 4 h Rühren bei dieser Temp. erscheint die Umlagerung quantitativ (DC-Kontrolle). Man verdünnt mit 100 mL Wasser und filtriert von den ausgefallenen Aluminaten ab. Das erhaltene Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Dieser wird in Pyridin aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Acetanhydrid (75.0 g, 0.73 mol) versetzt. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. ist aus der anfänglichen Suspension eine klare Lösung entstanden, die i. Vak. eingeeengt wird. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen, mit 2N H₂SO₄ (1 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 40 mL) und Wasser (1 x 50 mL) extrahiert. Die org. Phase trocknet man über MgSO₄ und nach Evaporation des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/Toluol, 1:1) aufgereinigt und erbringt 4.7 g (40 % bezogen auf Melibiose) an peracetylierter Melibiulose **106** als Gemisch von α und β -Anomer (¹H NMR).

**(39) 5-(α -D-Galactopyranosyloxymethyl)-furan-2-carboxaldehyd
(α -D-Galactosyloxymethyl-furfural), α -GalMF (107):**

- a) Melibiulose-Peracetat **106** (600 mg, 0.88 mmol) wird in abs. MeOH (30 mL) gelöst und mit 0.8 mL einer Natriummethoxid-Lösung (0.5 M in MeOH) versetzt. Die klare Reaktionslösung wird für 16 h bei Raumtemp gerührt, ehe das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen wird. Der erhaltene Rückstand wird 12 h im Hochvakuum getrocknet, mit abs. DMSO (8 mL) versetzt und auf 120 °C erhitzt. Nach Zusatz von ausgeglühtem Molekularsieb (3 Å) gibt man 100 mg des Kationenaustauschers Dowex[®] 50 WX 4 (H⁺-Form), der vorher in MeOH gewaschen und an der HV-Pumpe getrocknet wurde, zu. Im Anschluss an die dreistündige Reaktionszeit bei 120 °C wird vom Ionentauscher und dem Molekularsieb abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Den Rückstand nimmt man in Wasser (10 mL) auf und extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), um Spuren von DMSO und des Nebenprodukts HMF zu entfernen. Nach Evaporation der wässrigen Phase wird der Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) aufgereinigt: 120 mg (50 %) α -GalMF **107**.
- b) Melibiose Monohydrat (**50**) (5.0 g, 13.8 mmol) wird in Wasser (100 mL) gelöst und mit Borsäure (0.89 g) versetzt. Man gibt 6.0 mL NEt₃ zu, woraufhin sich ein pH-Wert der Lösung von 11 einstellt. Nachdem der Ansatz auf 70 °C temperiert wurde, wird er mit einem Septum verschlossen und 4 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend entfernt man das Amin, indem die Lösung über eine mit Ionenaustauscher (Amberlite IR 120, H⁺-Form) gefüllte Säule gegeben wird. Nachdem das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wurde, wird Borsäure in Form von Borsäuretrimylester durch Nachdampfen des Rückstands mit abs. MeOH (4 x 40 mL) entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in abs. DMSO (50 mL) aufgenommen, mit ausgeglühtem Molekularsieb (3 Å) und 100 mg des Kationenaustauschers Dowex[®] 50 WX 4 (H⁺-Form) versetzt. Nach vierstündiger Reaktionszeit filtriert man vom Ionenaustauscher und dem Molekularsieb ab, engt den Ansatz i. Vak. soweit als möglich ein und nimmt den Rückstand in Wasser (50 mL) auf. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (5 x 40 mL) wird diese i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) gereinigt: 1.95 g (49 %) α -GalMF **107** als gelber Sirup.

^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.45 (m, 1 H, 6'-H_a), 3.53-3.72 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H_b), 4.32, 4.44-4.51 (2m, 4 H, 4 OH), 4.55 (d, 1 H, 5-CH_{2a}), 4.65 (d, 1 H, 5-CH_{2b}), 4.79 (d, 1 H, 1'-H), 6.75 (d, 1 H, 4-H), 7.31 (d, 1 H, 3-H), 9.61 (s, 1 H, CHO); $J_{3,4} = 3.5$, $J_{\text{gem.}(5\text{-CH}_2)} = 13.6$, $J_{1',2'} = 3.7$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 60.9 (5-CH₂, C-6''), 68.6, 69.2, 69.8, 72.0 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 98.7 (C-1'), 111.4 (C-4), 123.7 (C-3), 152.1 (C-5), 158.0 (C-2), 178.1 (CHO).

(40) 2-Aminomethyl-5-(α -D-galactopyranosyloxymethyl)-furan (108):

300 mg (1.04 mmol) α -GalMF **107** werden in 10 mL wässrigem Hydrazinhydrat (80 proz. Lösung) gelöst und mit 0.5 g wasserfeuchtem Raney-Nickel versetzt. Nach 15 min. Erhitzen auf 70 °C lässt man abkühlen, verschließt den Ansatz mit einem Blasenprüfer und lässt bis zum Ende der Gasentwicklung rühren. Nach Filtration über Kieselgur und Evaporation des Wassers i. Vak. wird der Rückstand an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:1) gereinigt: 190 mg (66 %) Amin **108** mit $R_f = 0.45$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:1).

^1H NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.47 (m, 1 H, 6'-H_a), 3.53 (m, 2 H, 3'-H, 6'-H_b), 3.62 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 3.70 (s, 2 H, 2-CH₂-NH₂), 3.72 (m, 1 H, 4'-H), 3.78-4.12 (bs, 6 H, 4 OH, NH₂), 4.37 (d, 1 H, 5-CH_{2a}), 4.51 (d, 1 H, 5-CH_{2b}), 4.76 (d, 1 H, 1'-H), 6.19 (d, 1 H, 4-H), 6.32 (d, 1 H, 3-H); $J_{3,4} = 2.9$, $J_{\text{gem.}(5\text{-CH}_2)} = 12.8$, $J_{1',2'} = 3.7$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 38.2 (2-CH₂-NH₂), 60.8 (5-CH₂, C-6''), 68.5, 69.3, 69.5, 71.7 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 98.5 (C-1'), 106.5 (C-4), 110.5 (C-3), 150.5 (C-5), 157.0 (C-2).

(41) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(α -D-galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran (112):

- a) Melibiose Monohydrat (**50**) (1.0 g, 2.78 mmol) wird in 5 mL Wasser gelöst und mit Acetylaceton (Penta-2,5-dion, 1.0 g, 10.0 mmol) versetzt. Anschließend gibt man 0.25 g Ytterbium-Trifluormethansulfonsäure zu und erhitzt die klare Reaktionslösung auf 60 °C. Nach 14 h unter starkem Rühren erscheint der Umsatz maximal (DC-Kontrolle), zur Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und reinigt den Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.33$ erbringt schließlich 940 mg (83 %) an Methylfuran **112**.
- b) Zu einer Lösung von Melibiose Monohydrat (**50**) (1.0 g, 2.78 mmol) in Wasser (5 mL) gibt man Acetylaceton (Penta-2,5-dion, 1.0 g, 10.0 mmol) und anschließend 5 mL Zinkchlorid (5 mL) zu und erhitzt die klare Reaktionslösung unter Rückfluss. Nach 16 h unter starkem Rühren erscheint der Umsatz maximal (DC-Kontrolle), zur Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und trennt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.33$ erbringt schließlich 520 mg (46 %) an Methylfuran **112**.
- c) Melibiose Monohydrat (**50**) (1.0 g, 2.78 mmol) wird in 5 mL Wasser gelöst und mit Acetylaceton (Penta-2,5-dion, 1.0 g, 10.0 mmol) versetzt. Anschließend wird ohne die Zugabe eines Katalysators auf 70 °C erhitzt. Nach 20 h unter starkem Rühren erscheint der Umsatz maximal (DC-Kontrolle), zur Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.33$ erbringt schließlich 200 mg (18 %) an Methylfuran **112**.
- d) Melibiose Monohydrat (**50**) (1.0 g, 2.78 mmol) wird in 4 mL DMSO gelöst und mit Acetylaceton (Penta-2,5-dion, 1.0 g, 10.0 mmol) versetzt. Anschließend gibt man 1.0 g Zinkchlorid zu und erhitzt die klare Reaktionslösung unter Rückfluss. Nach 16 h unter starkem Rühren erscheint der Umsatz maximal (DC-Kontrolle), zur Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1). Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.33$ erbringt schließlich 340 mg (30 %) an Methylfuran **112**.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.48 (s, 3 H, COCH₃), 2.57 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.66 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.76 (m, 2 H, 6''-H₂), 3.85 (dd, 1 H, 2''-H), 3.89-4.03 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H,

4'-H_b, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 4.95 (d, 1 H, 1'-H), 4.97 (d, 1 H, 1''-H), 6.74 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 10.3$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): $\delta = 16.8$ (2-CH₃), 31.4 (COCH₃), 64.0 (C-6''), 69.3 (C-1'), 71.3 (C-4'), 71.4, 72.1, 72.3, 73.3, 73.8, 75.1 (C-2', C-3', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 101.2 (C-1''), 110.6 (C-4), 124.7 (C-3), 155.1, 162.6 (C-2, C-5), 202.2 (COCH₃).

(42) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxybutyl]-2-methylfuran (113):

820 mg (2.02 mmol) Methylfuran **112** werden in 20 mL Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. Man tropft Acetanhydrid (7.2 g, 70.70 mmol) zu und lässt anschließend auf Raumtemp. erwärmen. Nach 16 h Rühren bei Raumtemp. ist laut DC quantitativer Umsatz zu erkennen und das Lösungsmittel sowie überschüssiges Acetanhydrid werden i. Vak. weitgehend entfernt: Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (20 mL) aufgenommen und mit 2N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 30 mL) sowie Wasser (1 x 30 mL) extrahiert. Die org. Phase trocknet man über MgSO₄, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/Toluol, 1:1) gereinigt: 970 mg (70 %) peracetyliertes Methylfuran **113**; $R_f = 0.40$ (EtOAc/Toluol, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.98$ -2.14 (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 2.39 (s, 3 H, COCH₃), 2.58 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.65 (dd, 1 H, 4'-H_a), 3.71 (dd, 1 H 4'-H_b), 4.07 (m, 4 H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 5.06 (m, 1 H, 3'-H), 5.13 (d, 1 H, 1''-H), 5.31 (dd, 1 H, 2''-H), 5.44 (dd, 1 H, 3''-H), 5.66 (t, 1 H, 2'-H), 6.05 (d, 1 H, 1'-H), 6.69 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 5.8$, $J_{2',3'} = 6.0$, $J_{3',4'a} = 4.6$, $J_{3',4'b} = 5.1$, $J_{4'a,4'b} = 11.3$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 3.3$, $J_{3',4'} = 1.1$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.7$ (2-CH₃), 20.1-21.1 (7 OAc-CH₃), 29.4 (3-COCH₃), 59.7 (C-6''), 63.7 (C-4'), 63.9 (C-1'), 64.2 (C-4'', C-5''), 64.9 (C-2''), 65.6 (C-3''), 67.4 (C-3'), 68.7 (C-2'), 94.4 (C-1''), 109.0 (C-4), 120.4 (C-3), 144.9, 157.4 (C-2, C-5), 167.4-168.8 (7 OAc-CO), 191.9 (3-COCH₃).

(43) 5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran-3-carbonsäureethylester (114):

Melibiose Monohydrat (**50**) (2.0 g, 5.6 mmol) wird in 10 mL Wasser gelöst und mit Acetessigester (2.0 mL, 17.6 mmol) versetzt. Man gibt 0.5 g Ytterbium-Triflat zu und lässt die Reaktionsmischung 20 h bei 60 °C unter heftigem Rühren reagieren. Anschließend wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch (CHCl₃/MeOH, 3:1) gereinigt: 940 mg (40 %) des Furancarbonsäureesters **114**; R_f = 0.52 (CHCl₃/MeOH, 3:1).

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 1.35 (t, 3 H, CH₂-CH₃), 2.55 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.68 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.75 (d, 2 H, 6''-H₂), 3.85 (dd, 1 H, 2''-H), 3.89-4.01 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H_b, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 4.31 (q, 2 H, CH₂-CH₃) 4.94 (d, 1 H, 1'-H), 4.97 (d, 1 H, 1''-H), 6.66 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 3.5$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 10.3$, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.1$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.0 (2-CH₃), 16.3 (CH₂-CH₃), 63.9 (C-6''), 64.4 (CH₂-CH₃), 69.3 (C-1'), 71.2 (C-4'), 71.3, 72.2, 72.4, 73.5, 73.8, 75.6 (C-2', C-3', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 101.3 (C-1''), 110.6 (C-4), 116.3 (C-3), 155.2, 162.9 (C-2, C-5), 169.6 (3-COOEt).

(44) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-4'-(β-D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran (115):

Gentiobiose (**52**) (2.0 g, 5.8 mmol) wird in Wasser (10 mL) suspendiert und mit 2.0 g (20.0 mmol) Acetylaceton versetzt. Nach Zugabe von 0.3 g Ytterbium-Triflat erhitzt man die Reaktionsmischung auf 60 °C und behält die Temp. für 16 h unter starkem Rühren bei. Anschließend werden überschüssiges Diketon sowie Wasser durch Evaporation i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) erbringt 1.48 g (63 %) Methylfuran **115** als farblosen, amorphen Schaum.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.48 (s, 3 H, COCH₃), 2.57 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.30-3.45, 7.71-4.18 (2m, 10 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H₂, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 4.45 (d, 1 H, 1''-H), 4.90 (d, 1 H, 1'-H), 6.74 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 10.3$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.9 (2-CH₃), 31.4 (COCH₃), 63.5 (C-6''), 69.2 (C-1'), 71.3 (C-4'), 72.4, 72.8, 73.7, 74.0, 75.3, 76.0 (C-2', C-3', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 105.8 (C-1''), 110.8 (C-4), 124.8 (C-3), 154.8, 162.8 (C-2, C-5), 202.2 (COCH₃).

MS (ESI): m/z 429.3 [M+Na]⁺, 445.3 [M+K]⁺. – C₁₇H₂₆O₁₁ (M = 406.38).

(45) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β-D-glucopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (117) und 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(β-D-glucopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methyl furan (118):

Cellobiose (**116**) (2.0 g, 5.84 mmol) wird in Wasser (10 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Man setzt Acetylaceton (2.0 g, 20.0 mmol) sowie 0.5 g Ytterbium-Triflat zu. Nach 16 h Rühren bei dieser Temperatur ist im DC die Bildung zweier Produktflecken zu erkennen, das Edukt ist nahezu vollständig abreagiert. Zur Trennung der beiden Fraktionen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/MeOH, 3:1): 1.0 g (44 %) an Bicyclus **117**; R_f = 0.62 (CHCl₃/MeOH, 3:1) und 570 mg (24 %) an Furan **118**; R_f = 0.34 (CHCl₃/MeOH, 3:1).

117: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.47 (s, 3 H, 4-COCH₃), 2.57 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.27 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.35 (m, 1 H, 2''-H), 3.42 (t, 1 H, 4''-H), 3.48 (t, 1 H, 3''-H), 3.58 (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.65 (m, 1 H, 6''-H_b), 3.93 (dd, 1 H, 5'-H_a), 4.21 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.55 (d, 1 H, 1''-H), 4.62 (m, 1 H, 4'-H), 4.73 (m, 1 H, 3'-H), 4.95 (d, 1 H, 2'-H), 6.90 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 7.4$, $J_{4',5'a} = 2.2$, $J_{4',5'b} = 4.0$, $J_{5'a,5'b} = 10.2$, $J_{1'',2''} = 7.9$, $J_{2'',3''} = 9.1$, $J_{3'',4''} = 9.5$, $J_{4'',5''} = 9.3$, $J_{5'',6''a} = 2.4$, $J_{6''a,6''b} = 12.2$ Hz.

117: ¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.8 (5-CH₃), 33.1 (4-COCH₃), 63.8 (C-6''), 71.7 (C-4''), 72.4 (C-4'), 75.0 (C-5'), 75.9 (C-2''), 77.4 (C-2'), 78.4 (C-3'', C-5''), 84.7 (C-3'), 105.4 (C-1''), 113.0 (C-3), 124.9 (C-4), 152.2, 163.5 (C-2, C-5), 201.9 (4-COCH₃).

118: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.49 (s, 3 H, 3-COCH₃), 2.59 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.31-3.40 (m, 3 H, 2''-H, 4''-H, 5''-H), 3.49 (t, 1 H, 3''-H), 3.60-3.65 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 3.70-3.77 (m, 5 H, 4'-H_b, 6''-H_b), 3.85 (m, 1 H, 3'-H), 4.19 (t, 1 H, 2'-H), 4.55 (d, 1 H, 1''-H), 4.96 (m, 1 H, 1'-H), 6.76 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 5.2$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{1'',2''} = 7.9$, $J_{2'',3''} = 8.9$, $J_{3'',4''} = 9.2$ Hz.

118: ¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.9 (2-CH₃), 31.4 (3-COCH₃), 63.5 (C-6''), 64.8 (C-4'), 69.1 (C-1'), 72.3 (C-4''), 74.4 (C-3'), 76.3 (C-5''), 78.5, 78.6 (C-2'', C-3''), 84.0 (C-2'), 105.4 (C-1''), 111.2 (C-4), 124.9 (C-3), 153.9, 162.6 (C-2, C-5), 202.2 (3-COCH₃).

(46) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (119):

500 mg (1.29 mmol) Bicyclus **117** werden in Pyridin (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft Acetanhydrid (3.47 g, 34.10 mmol) zu, lässt die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 17 h. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 40 mL) extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase über MgSO₄ wird eingeeengt und das Rohprodukt durch Elution an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) gereinigt: 610 mg (80 %) peracetyliertes Produkt **119** mit $R_f = 0.35$ (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.98-2.11 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.39 (s, 3 H, 4-COCH₃), 2.58 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.55 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.91 (m, 2 H, 5'-H_a, 6''-H_a), 4.11 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.24 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.55 (m, 1 H, 3'-H), 4.56 (d, 1 H, 1''-H), 4.89 (d, 1 H, 2'-H), 4.97 (dd, 1 H, 2''-H), 4.99 (t, 1 H, 4''-H), 5.14 (t, 1 H, 3''-H), 5.40 (m, 1 H, 4'-H), 6.62 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 6.1$, $J_{4',5'b} = 5.3$, $J_{5'a,5'b} = 10.1$, $J_{1'',2''} = 7.9$, $J_{2'',3''} = 9.3$, $J_{3'',4''} = 9.4$, $J_{4'',5''} = 9.7$, $J_{5'',6''b} = 4.2$, $J_{6''a,6''b} = 12.3$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (5-CH₃), 20.9-21.0 (5 OAc-CH₃), 29.4 (4-COCH₃), 62.0 (C-6''), 68.5 (C-4''), 70.4 (C-5'), 71.5 (C-4'), 72.1 (C-2''), 72.8 (C-5''), 73.1 (C-3''), 77.0 (C-2'), 80.2 (C-3'), 101.0 (C-1''), 110.1 (C-3), 122.5 (C-4), 149.6, 159.1 (C-2, C-5), 169.6-170.7 (5 OAc-CO), 194.1 (4-COCH₃).

(47) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-1',3',4'-triacetoxybutyl]-2-methylfuran (120):

500 mg (1.29 mmol) Methylfuran **118** werden in Pyridin (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft Acetanhydrid (3.47 g, 34.10 mmol) zu, lässt die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 13 h. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 40 mL) extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase über MgSO₄ wird eingeeengt und das Rohprodukt durch Elution an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) gereinigt: 630 mg (82 %) peracetyliertes Furan **120** mit *R*_f = 0.39 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.00-2.10 (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 2.40 (s, 3 H, 3-COCH₃), 2.58 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.72 (ddd, 1 H, 5''-H), 4.00 (dd, 1 H, 4'-H_a), 4.05 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.30 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H_b, 6''-H_b), 4.72 (d, 1 H, 1''-H), 4.95 (dd, 1 H, 2''-H), 5.06 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 5.21 (t, 1 H, 3''-H), 6.02 (d, 1 H, 1'-H), 6.66 (s, 1 H, 4-H); *J*_{1',2'} = 6.5, *J*_{3',4'a} = 6.9, *J*_{4'a,4'b} = 12.2, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{2'',3''} = 9.4, *J*_{3'',4''} = 9.4, *J*_{5'',6''a} = 2.3, *J*_{6''a,6''b} = 12.3 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 (2-CH₃), 20.6-21.1 (7 OAc-CH₃), 29.4 (3-COCH₃), 61.9 (C-4'), 62.2 (C-6''), 67.3 (C-1'), 68.6 (C-4''), 71.0 (C-3'), 72.3 (C-2''), 73.1 (C-5''), 73.1 (C-3''), 73.2 (C-3''), 78.9 (C-2'), 101.5 (C-1''), 111.3 (C-4), 121.2 (C-3), 145.4, 158.0 (C-2, C-5), 168.3-169.6 (7 OAc-CO), 192.7 (3-COCH₃).

(48) 2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β-D-Glucopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran-4-carbonsäureethylester (121):

Cellobiose (**116**) (2.0 g, 5.84 mmol) wird in Wasser (10 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Man setzt Acetessigester (3.0 g, 23.1 mmol) sowie 0.5 g Ytterbium-Triflat zu. Nach 24 h Rühren bei dieser Temperatur ist im DC die Bildung des Produktflecken maximal, das Edukt ist noch nicht vollständig abreagiert, allerdings ist auch bei längerer Reaktionsdauer im DC keine weitere Umsetzung erkennbar. Zur Trennung von Edukt und Produkt wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/MeOH, 3:1): 800 mg (33 %) an Bifuran **121**; $R_f = 0.34$ (CHCl₃/MeOH, 3:1).

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 1.34 (t, 3 H, CH₂-CH₃), 2.55 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.24 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.32 (t, 1 H, 2''-H), 3.42 (t, 1 H, 4''-H), 3.48 (t, 1 H, 3''-H), 3.58 (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.65 (dd, 1 H, 6''-H_b), 3.92 (dd, 1 H, 5'-H_a), 4.18 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.32 (q, 2 H, CH₂-CH₃), 4.52 (d, 1 H, 1''-H), 4.61 (m, 1 H, 4'-H), 4.70 (m, 1 H, 3'-H), 4.93 (d, 1 H, 2'-H), 6.81 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 7.3$, $J_{4',5'a} = 2.1$, $J_{4',5'b} = 4.1$, $J_{5'a,5'b} = 10.3$, $J_{1'',2''} = 7.8$, $J_{2'',3''} = 9.0$, $J_{3'',4''} = 9.6$, $J_{4'',5''} = 9.3$, $J_{5'',6''a} = 2.4$, $J_{5'',6''b} = 4.3$, $J_{6''a,6''b} = 12.3$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 13.7 (5-CH₃), 14.0 (CH₂-CH₃), 60.6 (C-6''), 62.0 (CH₂-CH₃), 69.5 (C-4''), 70.7 (C-4'), 72.6 (C-5'), 73.9 (C-2'), 75.1 (C-2'), 76.1 (C-3'', C-5''), 82.6 (C-3'), 103.1 (C-1''), 110.5 (C-3), 114.2 (C-4), 149.9, 161.5 (C-2, C-5), 166.6 (4-COOEt).

(49) 2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'-bifuran-4-carbonsäureethylester (122):

Bicyclus **121** (600 mg, 1.43 mmol), wird in 8 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Acetanhydrid (4.0 g, 39.18 mmol) lässt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt 13 h. Anschließend rotiert man i. Vak. weitgehend ein, nimmt den Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) auf und extrahiert die org. Phase mit 2 N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 40 mL). Nach Trocknung der org. Phase über MgSO₄ wird eingeeengt und das Rohprodukt durch Elution an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) gereinigt: 710 mg (79 %) peracetyliertes Furan **122** mit *R_f* = 0.42 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 3 H, CH₂-CH₃), 1.98-2.10 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.57 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.55 (ddd, 1 H, 5''-H), 3.86 (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.90 (dd, 1 H, 5'-H_a), 4.14 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.24 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.28 (q, 2 H, CH₂-CH₃), 4.52 (m, 1 H, 3'-H), 4.55 (d, 1 H, 1''-H), 4.90 (d, 1 H, 2'-H), 4.97 (dd, 1 H, 2''-H), 5.02 (t, 1 H, 4''-H), 5.14 (t, 1 H, 3''-H), 5.40 (q, 1 H, 4'-H), 6.63 (s, 1 H, 3-H); *J*_{2',3'} = 6.1, *J*_{4',5'a} = 4.3, *J*_{4',5'b} = 5.4, *J*_{5'a,5'b} = 10.1, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{2'',3''} = 9.3, *J*_{3'',4''} = 9.4, *J*_{4'',5''} = 9.7, *J*_{5'',6''b} = 4.2, *J*_{6'a,6''b} = 12.3 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (5-CH₃), 14.7 (CH₂-CH₃), 20.8-21.2 (5 OAc-CH₃), 60.5 (CH₂-CH₃), 61.9 (C-6''), 68.5 (C-4''), 70.3 (C-5'), 71.4 (C-2''), 72.3 (C-4'), 72.5 (C-5''), 73.3 (C-3''), 77.5 (C-2'), 80.5 (C-3'), 99.5 (C-1''), 108.8 (C-3), 113.2 (C-4), 148.1, 158.5 (C-2, C-5), 162.4 (4-COOEt), 168.1-169.2 (5 OAc-CO).

(50) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β-D-galactopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (124) und 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(β-D-galactopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran (125):

Lactose (**123**) (2.0 g, 5.84 mmol) wird in Wasser (10 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Man setzt Acetylaceton (2.0 g, 20.0 mmol) sowie 0.5 g Ytterbium-Triflat zu. Nach 20 h Rühren bei dieser Temperatur ist im DC die Bildung zweier Produktflecken zu erkennen, das Edukt ist nahezu vollständig abreagiert. Zur Trennung der beiden Fraktionen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/MeOH, 3:1): 1.2 g (53 %) an Bifuran **124**; $R_f = 0.56$ (CHCl₃/MeOH, 3:1) und 470 mg (20 %) an Furan **125**; $R_f = 0.30$ (CHCl₃/MeOH, 3:1).

124: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.48 (s, 3 H, 4-COCH₃), 2.58 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.48-3.69 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.92 (m, 2 H, 5'-H_a, 4''-H), 4.20 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.48 (d, 1 H, 1''-H), 4.62 (m, 1 H, 4'-H), 4.73 (m, 1 H, 3'-H), 4.95 (d, 1 H, 2'-H), 6.89 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 7.3$, $J_{4',5'b} = 4.1$, $J_{5'a,5'b} = 10.2$, $J_{1'',2''} = 7.6$ Hz.

124: ¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 14.5 (5-CH₃), 29.0 (4-COCH₃), 61.3 (C-6''), 68.8 (C-4''), 70.1 (C-4'), 71.3 (C-2''), 72.6 (C-5'), 73.1 (C-2'), 75.2 (C-3'', C-5''), 82.3 (C-3'), 103.6 (C-1''), 110.8 (C-3), 122.5 (C-4), 149.8, 161.1 (C-2, C-5), 199.6 (4-COCH₃).

125: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.49 (s, 3 H, 3-COCH₃), 2.59 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.55-3.74 (m, 7 H, 4'-H₂, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.84 (ddd, 1 H, 3'-H), 3.92 (d, 1 H, 4''-H), 4.20 (t, 1 H, 2'-H), 4.52 (d, 1 H, 1''-H), 4.94 (d, 1 H, 1'-H), 6.78 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 5.7$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{1'',2''} = 7.7$, $J_{3'',4''} = 3.2$ Hz.

125: ¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.9 (2-CH₃), 31.4 (3-COCH₃), 63.6 (C-6''), 64.7 (C-4'), 69.2 (C-1'), 71.6 (C-4''), 74.4 (C-3'), 76.3 (C-5''), 78.5, 78.6 (C-2'', C-3''), 84.2 (C-2'), 105.9 (C-1''), 111.5 (C-4), 124.9 (C-3), 153.7, 162.8 (C-2, C-5), 202.2 (3-COCH₃).

MS (ESI): m/z 429.3 [M+Na]⁺, 835.4 [2M+Na]⁺. – C₁₇H₂₆O₁₁ (M = 406.38).

(51) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (126):

Bicyclus **124** (500 mg, 1.3 mmol) wird in Pyridin (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft Acetanhydrid (3.5 g, 34.3 mmol) zu, lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt weitere 8 h. Die Reaktionsmischung wird anschließend i. Vak. bei 40 °C weitgehend eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 40 mL) extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase über MgSO₄ wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) gereinigt: 560 mg (73 %) peracetyliertes Produkt **126**; *R_f* = 0.40 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.96-2.14 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.40 (s, 3 H, 4-COCH₃), 2.60 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.77 (m, 1 H, 5''-H), 3.86 (dd, 1 H, 6''-H_a), 3.92 (m, 2 H, 5'-H_a, 6''-H_b), 4.23 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.53 (m, 2 H, 3'-H, 1''-H), 4.94 (d, 1 H, 2'-H), 4.96 (dd, 1 H, 3''-H), 5.17 (dd, 1 H, 2''-H), 5.34 (dd, 1 H, 4''-H), 5.42 (q, 1 H, 4'-H), 6.61 (s, 1 H, 3-H); *J*_{2',3'} = 5.9, *J*_{4',5'b} = 5.4, *J*_{5'a,5'b} = 10.0, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{2'',3''} = 10.4, *J*_{3'',4''} = 3.5, *J*_{4'',5''} = 0.8, *J*_{5'',6''a} = 5.8, *J*_{6''a,6''b} = 11.1 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 14.9 (5-CH₃), 20.8-21.1 (5 OAc-CH₃), 29.4 (4-COCH₃), 60.9 (C-6''), 67.0 (C-4''), 68.9 (C-4'), 70.2 (C-5'), 72.1 (C-2''), 72.8 (C-5''), 73.1 (C-3''), 77.0 (C-2'), 80.7 (C-3'), 101.8 (C-1''), 109.9 (C-3), 121.2 (C-4), 148.4, 157.7 (C-2, C-5), 168.4-169.3 (5 OAc-CO), 192.7 (4-COCH₃).

(52) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-1',3'4'-triacetoxybutyl]-2-methylfuran (127):

Zu 3.24 g (7.8 mmol) Methylfuran **125** in 40 mL Pyridin wird bei 0 °C Acetanhydrid (29.0 g, 0.28 mol) getropft. Anschließend wird auf Raumtemp. erwärmt und weitere 5 h gerührt, bis die Reaktionslösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen wird. Extraktion mit 2 N H₂SO₄ (2 x 30 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 40 mL) erbringt nach Trocknung der org. Phase (MgSO₄) und Evaporation des Lösungsmittels ein Rohprodukt, welches an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) aufgereinigt wird: 4.47g (82 %) peracetyliertes Produkt **127**; *R_f* = 0.31 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.99-2.15 (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 2.41 (s, 3 H, 3-COCH₃), 2.59 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.88 (m, 1 H, 5''-H), 4.00 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 4.12 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.29 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H_b), 4.63 (d, 1 H, 1''-H), 5.01 (dd, 1 H, 3''-H), 5.10 (ddd, 1 H, 3'-H), 5.15 (dd, 1 H, 2''-H), 5.36 (d, 1 H, 4''-H), 6.02 (d, 1 H, 1'-H), 6.66 (s, 1 H, 3-H); *J*_{1',2'} = 6.0, *J*_{1'',2''} = 7.9, *J*_{2'',3''} = 10.3, *J*_{3'',4''} = 3.4, *J*_{5'',6''b} = 6.4, *J*_{6''a,6''b} = 11.2 Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 14.7 (2-CH₃), 20.9-21.2 (7 OAc-CH₃), 29.4 (3-COCH₃), 61.3 (C-6''), 62.0 (C-4'), 67.2 (C-4''), 67.4 (C-1'), 69.4 (C-2''), 71.0, 71.1, 71.3 (C-3', C-3'', C-5''), 78.6 (C-2'), 101.9 (C-1''), 111.2 (C-4), 122.5 (C-3), 146.8, 159.1 (C-2, C-5), 169.6-170.7 (7 OAc-CO), 194.0 (3-COCH₃).

(53) 2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(β-D-Galactopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran-4-carbonsäureethylester (128) und 5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(β-D-Galactopyranosyloxy)-1',3'4'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran-3-carbonsäureethylester (129):

2.0 g (5.8 mmol) Lactose (**123**) werden in 10 mL Wasser suspendiert und mit 2.0 g (15.4 mmol) Acetessigester versetzt. Nach Zugabe von Ytterbium-Triflat (0.5 g) erwärmt man unter heftigem Rühren auf 60 °C und hält die entstandene Reaktionlösung 20 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wird i. Vak. eingengt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH, 3:1): 730 mg (30 %) Methylfuran **129** und 270 mg (11 %) Bifuran **128**.

128: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 1.35 (t, 3 H, CH₂-CH₃), 2.56 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.48-3.67 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.92 (m, 2 H, 5'-H_a, 4''-H), 4.19 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.32 (q, 2 H, CH₂-CH₃), 4.48 (d, 1 H, 1''-H), 4.61 (m, 1 H, 4'-H), 4.72 (m, 1 H, 3'-H), 4.93 (d, 1 H, 2'-H), 6.81 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 7.4$, $J_{4',5'b} = 4.0$, $J_{5'a,5'b} = 10.3$, $J_{1'',2''} = 7.8$, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.1$ Hz.

128: ¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 13.8 (5-CH₃), 14.0 (CH₂-CH₃), 60.7 (C-6''), 62.1 (CH₂-CH₃), 68.7 (C-4''), 70.7 (C-4'), 71.3 (C-2''), 72.7 (C-5'), 73.1 (C-3''), 75.1 (C-2', C-5''), 82.4 (C-3'), 103.6 (C-1''), 110.6 (C-3), 114.2 (C-4), 149.9, 161.6 (C-2, C-5), 166.6 (4-COOEt).

MS (ESI): m/z 441.2 [M+Na]⁺. – C₁₈H₂₆O₁₁ (M = 418.39).

129: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 1.35 (t, 3 H, CH₂-CH₃), 2.56 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.55-3.68 (m, 6 H, 4'-H_a, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.72 (dd, 1 H, 4'-H_b), 3.83 (ddd, 1 H, 3'-H), 3.92 (d, 1 H, 4''-H), 4.19 (t, 1 H, 2'-H), 4.33 (q, 2 H, CH₂-CH₃), 4.51 (d, 1 H, 1''-H), 4.94 (d, 1 H, 1'-H), 6.71 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 5.6$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{3',4'b} = 3.5$, $J_{4'a,4b} = 11.9$, $J_{1'',2''} = 7.7$, $J_{3'',4''} = 3.1$, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.1$ Hz.

129: ¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 13.8 (2-CH₃), 14.0 (CH₂-CH₃), 61.2 (C-6''), 62.1 (CH₂-CH₃), 62.4 (C-4'), 66.9 (C-1'), 69.0 (C-4''), 71.7 (C-5''), 72.2 (C-3'), 73.2

(C-3''), 75.4 (C-2''), 82.0 (C-2'), 103.6 (C-1''), 109.0 (C-4), 114.1 (C-3), 151.5, 160.7 (C-2, C-5), 166.6 (3-COOEt).

MS (ESI): m/z 435.2 $[M-1]^+$, 459.2 $[M+Na]^+$, 895.3 $[2M+Na]^+$. – $C_{18}H_{28}O_{12}$ ($M = 436.41$).

(54) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(α -D-glucopyranosyloxy)-4'-hydroxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'-bifuran (131) und 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(α -D-glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-2-methylfuran (132):

In 100 mL Wasser gelöste β -Maltose (**130**) (10.0 g, 27.7 mmol) wird mit Acetylaceton (10.4 mL, 0.1 mol) umgesetzt. Als Katalysator der Reaktion gibt man Neodymiumtrifluormethansulfonat (1.9 g) zu und erhitzt die Emulsion auf für 12 h unter Rückfluss. Im DC ist die Bildung zweier Produktflecken unterschiedlicher Intensität zu erkennen, daher engt man i. Vak. ein und trennt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($CH_2Cl_2/MeOH$, 3:1) auf: $R_f = 0.23$, Methylfuran **132**, 5.3 g (47 %) und $R_f = 0.46$, Bifuran **131**, 1.95 g (18 %).

131: 1H NMR (500 MHz, D_2O): $\delta = 2.44$ (s, 3 H, 4-COCH₃), 2.55 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.38 (t, 1 H, 4''-H), 3.44 (dd, 1 H, 2''-H), 3.73 (m, 2 H, 3''-H, 6''-H_a), 3.82 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H_b), 3.91 (dd, 1 H, 5'-H_a), 4.21 (dd, 1 H 5'-H_b), 4.54 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 4.82 (d, 1 H, 1''-H), 4.91 (d, 1 H, 2'-H), 6.88 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 7.4$, $J_{4',5'a} = 1.8$, $J_{4',5'b} = 3.7$, $J_{5'a,5'b} = 10.2$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 9.9$, $J_{3'',4''} = 9.6$, $J_{4'',5''} = 9.6$ Hz.

131: ^{13}C NMR (125.75 MHz, D_2O): $\delta = 14.5$ (5-CH₃), 29.0 (4-COCH₃), 61.0 (C-6''), 70.0 (C-4''), 71.4 (C-4'), 71.8 (C-2''), 72.7 (C-5''), 72.8 (C-3''), 73.2 (C-5'), 73.5 (C-2'), 79.7 (C-3'), 99.0 (C-1''), 110.8 (C-3), 122.6 (C-4), 149.8, 161.5 (C-2, C-5), 199.7 (4-COCH₃).

132: 1H NMR (500 MHz, D_2O): $\delta = 2.31$ (s, 3 H, 3-COCH₃), 2.42 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.25-3.75 (2m, 9 H, 3'-H, 4'-H₂, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.99 (bs, 1 H, 2'-H), 4.82 (d, 1 H, 1'-H), 4.90 (d, 1 H, 1''-H), 6.61 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 6.2$, $J_{1'',2''} = 2.7$ Hz.

132: ^{13}C NMR (125.75 MHz, D_2O): δ = 14.4 (2- CH_3), 29.0 (3- COCH_3), 60.9 (C-6''), 62.5 (C-4'), 67.4 (C-1'), 69.8, 71.4, 72.2, 73.2, 73.4, (C-3', C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 81.8 (C-2'), 100.5 (C-1''), 109.3 (C-4), 122.5 (C-3), 151.1, 160.5 (C-2, C-5), 199.7 (3- COCH_3).

(55) 4-Acetyl-2-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-5-methyl-2,2'bifuran (133):

1.83 g (4.7 mmol) Bifuran **131** werden in 25 mL Pyridin aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Man tropft Acetanhydrid (16.0 g, 0.16 mol) zu, lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt für 1.5 h. Nach Einengen der Reaktionslösung i. Vak. wird der Rückstand in CH_2Cl_2 (50 mL) aufgenommen und mit 2 N H_2SO_4 (2 x 30 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 40 mL) extrahiert. Trocknung der org. Phase (MgSO_4), Evaporation des Lösungsmittels und Reinigung an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) ergibt 2.4 g (85 %) peracetyliertes Produkt **133**; R_f = 0.50 (Toluol/EtOAc, 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.90, 2.01, 2.04, 2.09, 2.22 (5s, je 3 H, 5 OAc- CH_3), 2.40 (s, 3 H, 4- COCH_3), 2.59 (s, 3 H, 5- CH_3), 3.99 (dd, 1 H, 5'- H_a), 4.07 (dd, 1 H, 6''- H_a), 4.12 (ddd, 1 H, 5''-H), 4.24 (dd, 1 H, 6''- H_b), 4.34 (dd, 1 H, 5'- H_b), 4.47 (dd, 1 H, 3'-H), 4.71 (dd, 1 H, 2''-H), 4.77 (d, 1 H, 2'-H), 5.02 (t, 1 H, 4''-H), 5.08 (d, 1 H, 1''-H), 5.44 (m, 2 H, 4'-H, 3''-H), 6.61 (s, 1 H, 3-H); $J_{2',3'} = 7.8$, $J_{3',4'} = 5.1$, $J_{4',5'a} = 2.5$, $J_{4',5'b} = 4.7$, $J_{5'a,5'b} = 10.7$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 10.4$, $J_{3'',4''} = 9.7$, $J_{4'',5''} = 9.8$, $J_{5'',6''a} = 2.2$, $J_{5'',6''b} = 4.6$, $J_{6''a,6''b} = 12.3$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, CDCl_3): δ = 14.8 (5- CH_3), 20.7-21.2 (5 OAc- CH_3), 29.5 (4- COCH_3), 62.1 (C-6''), 68.6 (C-4'', C-5''), 70.6 (C-4'), 70.2 (C-5'), 72.1 (C-2''), 73.1 (C-3''), 75.3 (C-2'), 79.3 (C-3'), 96.5 (C-1''), 110.7 (C-3), 122.6 (C-4), 149.1, 159.6 (C-2, C-5), 169.7-171.0 (5 OAc-CO), 193.9 (4- COCH_3).

(56) 3-Acetyl-5-[(1'S,2'R,3'R)-2'-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1',3'4'-acetoxybutyl]-2-methylfuran (134):

Methylfuran **132** (4.70 g, 11.57 mmol) wird in 50 mL Pyridin aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Man tropft Acetanhydrid (41.5 g, 0.42 mol) zu, lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt für 2 h. Nach Einengen der Reaktionslösung i. Vak. wird der Rückstand in CH₂Cl₂ (70 mL) aufgenommen und mit 2 N H₂SO₄ (2 x 50 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) extrahiert. Trocknung der org. Phase (MgSO₄), Evaporation des Lösungsmittels und Reinigung an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) ergibt 6.2 g (76 %) peracetyliertes Produkt **134**; R_f = 0.42 (Toluol/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.02-2.11 (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 2.40 (s, 3 H, 3-COCH₃), 2.59 (s, 3 H, 2-CH₃), 4.09 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 4.29-4.37 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H_b), 4.44 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H_b), 4.91 (dd, 1 H, 2''-H), 4.94 (ddd, 1 H, 3'-H), 5.11 (t, 1 H, 4''-H), 5.42 (t, 1 H, 3''-H), 5.47 (d, 1 H, 1''-H), 5.95 (d, 1 H, 1'-H), 5.08 (d, 1 H, 1''-H), 6.70 (s, 1 H, 3-H); $J_{1',2'} = 8.6$, $J_{1'',2''} = 3.9$, $J_{2'',3''} = 10.4$, $J_{3'',4''} = 9.6$, $J_{4'',5''} = 9.7$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (2-CH₃), 20.9-21.3 (7 OAc-CH₃), 29.5 (3-COCH₃), 61.8 (C-4', C-6''), 68.3 (C-4'', C-5''), 68.5 (C-1'), 69.4 (C-3''), 70.1 (C-3'), 71.4 (C-2''), 76.9 (C-2'), 96.4 (C-1''), 112.2 (C-4), 122.5 (C-3), 146.4, 159.8 (C-2, C-5), 169.7-170.9 (7 OAc-CO), 194.0 (3-COCH₃).

(57) 3-Acetyl-7-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyloxy)-(6*S*,7*R*,8*R*)-6,8,9-triacetoxy-non-3-en-2,5-dion (135):

800 mg (1.14 mmol) peracetyliertes Methylfuran **127** werden in 20 mL abs. Aceton unter Rühren gelöst und mit einem Kryostaten auf -30 °C gekühlt. Vor Beginn der Sauerstoffeinleitung wird eine Spatelspitze Methylenblau (~100 mg) zugesetzt und die dunkelblaue Reaktionslösung mit einem 1000 Watt Halogenscheinwerfer bestrahlt. Nach 35 min ist die Oxidation beendet und man gibt zum Vervollständigen der Reaktion 2 mL Dimethylsulfid zu und lässt 30 min bei Raumtemp. rühren. Anschließend entfernt man den Farbstoff durch Adsorption an Aktivkohle, filtriert über Kieselgur und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird einer Flash-Chromatographie an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) unterzogen: 760 mg (93 %) **135**; R_f = 0.42 (Toluol/EtOAc, 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.99-2.18 (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 2.34, 2.45 (2s, je 3 H, 2 COCH₃), 3.89 (m, 1 H, 5'-H), 4.00 (dd, 1 H, 9-H_a), 4.09 (m, 2 H, 6'-H₂), 4.35 (m, 1 H, 7-H), 4.55 (dd, 1 H, 9-H_b), 4.60 (d, 1 H, 1'-H), 5.02 (dd, 1 H, 3'-H), 5.15 (dd, 1 H, 2'-H), 5.23 (m, 1 H, 8-H), 5.36 (m, 2 H, 6-H, 4'-H), 7.06 (bs, 1 H, 4-H); $J_{8,9a}$ = 5.9, $J_{8,9b}$ = 2.7, $J_{9a,9b}$ = 12.4, $J_{1',2'}$ = 8.0, $J_{2',3'}$ = 10.5, $J_{3',4'}$ = 3.4 Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, CDCl_3): δ = 20.8-21.1 (7 OAc-CH₃), 31.2, 41.2 (2 COCH₃), 61.0 (C-6'), 62.1 (C-9), 67.1 (C-4'), 69.0 (C-2'), 69.9 (C-8), 70.4 (C-3'), 71.6 (C-5'), 75.5 (C-7), 77.3 (C-6), 101.5 (C-1'), 129.4 (C-4), 129.5 (C-2), 154.2, 163.4 (C-1, C-3), 169.6-170.0 (7 OAc-CO), 196.2, 201.6 (2 COCH₃).

MS (ESI): m/z 739.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 755.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$. – C₃₁H₄₀O₁₉ (M = 716.64).

(58) 3-Acetyl-7-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-(6*S*,7*R*,8*R*)-6,8,9-triacetoxy-non-3-en-2,5-dion (136):

Man löst 5.6 g (8.0 mmol) peracetyliertes Methylfuran **134** in 50 mL abs. Aceton und kühlt auf -30 °C (Kryostat). Anschließend erzeugt man durch Methylenblau (~100 mg) eine tiefblaue Lösung, leitet einen Sauerstoffstrom hindurch und bestrahlt mit einem 1000 Watt Halogenscheinwerfer. Nach 40 min ist die Oxidation beendet und man entfernt den Farbstoff durch Adsorption an Aktivkohle. Nach Filtration über Kieselgur wird das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 1:1) gereinigt: 4.2 g (73 %) oxidiertes Methylfuran **136**; $R_f = 0.43$ (Toluol/EtOAc, 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.99\text{--}2.21$ (7s, je 3 H, 7 OAc-CH₃), 2.32, 2.43 (2s, je 3 H, 2 COCH₃), 4.11 (dd, 1 H, 6'-H_a), 4.18 (m, 1 H, 9-H_a, 5'-H), 4.26 (dd, 1 H, 6'-H_b), 4.35 (dd, 1 H, 7-H), 4.64 (dd, 1 H, 9-H_b), 4.89 (dd, 1 H, 2'-H), 5.06 (t, 1 H, 4'-H), 5.21 (m, 2 H, 8-H, 1'-H), 5.38 (m, 2 H, 6-H, 3'-H), 7.09 (bs, 1 H, 4-H); $J_{8,9b} = 3.0$, $J_{9a,9b} = 12.5$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 10.5$, $J_{3',4'} = 10.0$, $J_{5',6'a} = 2.2$, $J_{5',6'b} = 4.6$, $J_{6'a,6'b} = 12.4$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.8\text{--}21.1$ (7 OAc-CH₃), 30.6, 41.1 (2 COCH₃), 62.0 (C-6'), 62.3 (C-9), 68.3 (C-4'), 69.2 (C-5'), 69.5 (C-3'), 69.9 (C-2'), 71.4 (C-8), 77.5 (C-6), 78.8 (C-7), 98.0 (C-1'), 128.2 (C-4), 129.7 (C-2), 154.0, 163.8 (C-1, C-3), 169.7-170.9 (7 OAc-CO), 196.3, 201.8 (2 COCH₃).

MS (ESI): m/z 715.2 $[\text{M}-1]^+$, 739.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. – C₃₁H₄₀O₁₉ (M = 716.64).

(59) 3-Acetyl-1-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-pent-2-en-1,4-dion (137):

160 mg (0.27 mmol) Lactose-Furan **126** werden in abs. MeOH (10 mL) gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Man setzt gerade soviel Methylenblau zu (~100 mg), bis eine tiefblaue Färbung entsteht, dann wird unter starkem Rühren Sauerstoff in die Lösung eingeleitet. Nun beginnt die Bestrahlung der Reaktionslösung mit einem 1000 Watt Halogenscheinwerfer, bis im DC quantitativer Umsatz des Edukts erkannt wird. (ca. 30 min) Zum Beenden der Reaktion setzt man 2 mL Dimethylsulfid zu und lässt für 30 min bei Raumtemp. rühren. Anschließend wird der Farbstoff an Aktivkohle adsorbiert und letztere wieder durch Filtration über Kieselgur entfernt. Die nahezu farblose Lösung wird vom MeOH befreit und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat, 1:1) gereinigt: 149 mg (90 %) oxidiertes Furan **137**; R_f = 0.48 (Toluol/EtOAc, 1:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.97-2.15 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.39, 2.42 (2s, je 3 H, 2 COCH₃), 3.94 (m, 1 H, 5''-H), 4.05-4.12 (m, 3 H, 5'-H_a, 6''-H₂), 4.19 (dd, 1 H, 5'-H_b), 4.31 (dd, 1 H, 3'-H), 4.59 (d, 1 H, 1''-H), 5.00 (dd, 1 H, 3''-H), 5.21 (dd, 1 H, 2''-H), 5.35 (m, 1 H, 4'-H), 5.39 (d, 1 H, 4''-H), 6.41 (d, 1 H, 2'-H), 6.48 (s, 1 H, 2-H); $J_{2',3'} = 1.2$, $J_{3',4'} = 5.4$, $J_{4',5'b} = 5.8$, $J_{5'a,5'b} = 10.0$, $J_{1'',2''} = 7.9$, $J_{2'',3''} = 10.4$, $J_{3'',4''} = 3.4$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, CDCl_3): δ = 20.9-21.1 (5 OAc-CH₃), 27.3, 31.3 (2 COCH₃), 61.3 (C-6''), 67.1 (C-4''), 68.9 (C-2''), 71.2 (C-5'), 71.3, 71.4 (C-4', C-3'', C-5''), 82.7 (C-3'), 102.4 (C-2', C-1''), 126.0 (C-2), 154.3, 163.4 (C-1, C-3), 169.7-170.8 (5 OAc-CO), 196.2, 201.6 (2 COCH₃).

(60) 3-Acetyl-1-[(2'S,3'R,4'R)-3'-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-4'-acetoxy-2',3',4',5'-tetrahydrofuran]-pent-2-en-1,4-dion (138):

500 mg (0.84 mmol) Cellobiose-Furan **119** werden in abs. Aceton gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man setzt gerade soviel Methylenblau zu (~100 mg), bis eine tiefblaue Färbung entsteht, dann wird unter starkem Rühren Sauerstoff in die Lösung eingeleitet. Nun beginnt die Bestrahlung der Reaktionslösung mit einem 1000 Watt Halogenscheinwerfer, bis im DC quantitativer Umsatz des Edukts erkannt wird (25 min). Zum Beenden der Reaktion setzt man 4 mL Dimethylsulfid zu und lässt für 30 min bei Raumtemp. rühren. Anschließend wird der Farbstoff an Aktivkohle adsorbiert und letztere wieder durch Filtration über Kieselgur entfernt. Die nahezu farblose Lösung wird vom MeOH befreit und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat, 1:1) gereinigt: 430 mg (83 %) oxidiertes Furan **138**; R_f = 0.45 (Toluol/EtOAc, 1:1)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.99-2.08 (5s, je 3 H, 5 OAc-CH₃), 2.39, 2.41 (2s, je 3 H, 2 COCH₃), 3.94 (ddd, 1 H, 5''-H), 4.05 (dd, 1 H, 5'-H_a), 4.11 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.19 (m, 2 H, 5'-H_b, 6''-H_b), 4.32 (dd, 1 H, 3'-H), 4.63 (d, 1 H, 1''-H), 5.02 (dd, 1 H, 2''-H), 5.08 (t, 1 H, 4''-H), 5.19 (t, 1 H, 3''-H), 5.33 (q, 1 H, 4'-H), 6.40 (d, 1 H, 2'-H), 6.47 (s, 1 H, 2-H); $J_{2',3'} = 1.1$, $J_{3',4'} = 5.4$, $J_{4',5'a} = 4.1$, $J_{5'a,5'b} = 10.0$, $J_{1'',2''} = 7.9$, $J_{2'',3''} = 9.5$, $J_{3'',4''} = 9.5$, $J_{4'',5''} = 9.8$, $J_{5'',6''a} = 2.5$, $J_{6''a,6''b} = 12.3$ Hz.

^{13}C NMR (125.75 MHz, CDCl_3): δ = 20.8-21.0 (5 OAc-CH₃), 27.3, 31.3 (2 COCH₃), 62.0 (C-6''), 68.5 (C-4''), 71.2 (C-5'), 71.3 (C-4'), 71.4 (C-2''), 72.4 (C-5''), 73.1 (C-3''), 82.5 (C-3'), 101.8 (C-1''), 102.4 (C-2'), 126.2 (C-2), 153.5, 163.7 (C-3, C-5), 169.6-170.7 (7 OAc-CO), 195.4, 202.2 (2 COCH₃).

(61) 3-Acetyl-5-[(1'R,2'S,3'R)-1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl]-2-methylpyrrol (142):

- a) D-Fructose (**5**) (1.0 g, 5.6 mmol) wird in DMSO (1 mL) suspendiert und auf 60 °C erhitzt. Man gibt Acetylaceton (1.5 g, 15.0 mmol) und Ammoniumcarbonat (1.44 g, 15 mmol) zu, verschließt den Ansatz mit einem Blasenähler und rührt für 10 h bei dieser Temperatur. Anschließend wird vom Lösungsmittel und überschüssigem Diketon durch Evaporation i. Vak. befreit und der Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) gereinigt: 0.45 g (33 %) Pyrrol **142**.
- b) In einer Mischung aus 4.0 mL Wasser und 1.2 mL DMSO werden 2.7 g (15.0 mmol) D-Fructose (**5**) gelöst und auf 40 °C erhitzt. Man gibt Acetylaceton (2.3 mL, 23.0 mmol), NH₄(CO₃)₂ (2.1 g, 22.0 mmol) und NaHCO₃ (100 mg) zu, verschließt den Ansatz mit einem Blasenähler und rührt 10 h bei dieser Temperatur. Anschließend wird von Lösungsmitteln und überschüssigem Diketon durch Evaporation i. Vak. befreit und der Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 4:1) gereinigt: 2.4 g (66 %) Pyrrol **142**; $R_f = 0.52$ (CHCl₃/MeOH, 2:1).

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.42 (s, 3 H, COCH₃), 2.47 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.66 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.76 (m, 1 H, 3'-H), 3.82 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H_b), 4.90 (d, 1 H, 1'-H), 6.55 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 3.8$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.1 (2-CH₃), 30.5 (COCH₃), 65.5 (C-4'), 69.3 (C-1'), 74.3 (C-3'), 76.5 (C-2'), 110.8 (C-4), 122.9 (C-3), 133.5, 140.7 (C-2, C-5), 202.6 (COCH₃).

(62) 3-Acetyl-5-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylpyrrol (143):

5.0 g (13.9 mmol) Isomaltulose (**6**) werden in einer Mischung aus 4 mL Wasser und 1.2 mL DMSO gelöst und auf 40 °C erwärmt. Anschließend gibt man 100 mg NaHCO₃, 2.1 g NH₄(CO₃)₂ und 2.3 mL Acetylaceton zu, verschließt mit einem Blasenähler und rührt 10 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wird i. Vak. weitgehend eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.32$ ergibt 2.8 g (50 %) Methylpyrrol **143**.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.42 (s, 3 H, COCH₃), 2.48 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.42 (t, 1 H, 4''-H), 3.58 (dd, 1 H, 2''-H), 3.65 (dd, 1 H, 4'-H_a), 3.74 (m, 3 H, 3''-H, 5''-H, 6''-H_a), 3.86 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H_b, 6''-H_b), 3.92 (m, 1 H, 3'-H), 4.93 (m, 2 H, 1'-H, 1''-H), 6.57 (s, 1 H, 4-H); $J_{3',4'a} = 2.6$, $J_{4'a,4'b} = 10.6$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 9.8$, $J_{3'',4''} = 9.2$, $J_{4'',5''} = 9.8$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.1 (2-CH₃), 30.5 (COCH₃), 63.4 (C-6''), 69.1 (C-1'), 71.2 (C-4'), 72.4 (C-3', C-4''), 74.3 (C-2''), 74.6, 75.9, 76.3 (C-2', C-3'', C-5''), 100.9 (C-1''), 110.9 (C-4), 122.8 (C-3), 133.4, 140.4 (C-2, C-5), 202.4 (COCH₃).

(63) 3-Acetyl-5-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β-D-galactopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-2-methylpyrrol (145):

Lactulose (**144**) (5.0 g, 13.9 mmol) wird in einer Mischung aus 4 mL Wasser und 1.2 mL DMSO gelöst und auf 40 °C erwärmt. Anschließend gibt man 150 mg NaHCO₃, 3.0 g NH₄(CO₃)₂ und 3.0 mL Acetylaceton zu, verschließt mit einem Blasenähler und rührt 10 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wird i. Vak. weitgehend eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH, 3:1) gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit $R_f = 0.38$ ergibt 3.2 g (57 %) Methylpyrrol **145**.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 2.44 (s, 3 H, COCH₃), 2.49 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.55-3.71 (m, 7 H, 4'-H₂, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 3.82 (ddd, 1 H, 3'-H), 3.93 (d, 1 H, 4''-H), 4.11 (t, 1 H, 2'-H), 4.56 (d, 1 H, 1''-H), 4.94 (d, 1 H, 1'-H), 6.60 (s, 1 H, 4-H); $J_{1',2'} = 5.7$, $J_{2',3'} = 5.2$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{3'',4''} = 3.7$ Hz.

¹³C NMR (125.75 MHz, D₂O): δ = 16.2 (2-CH₃), 30.6 (COCH₃), 63.8, 64.8 (C-4', C-6''), 69.5 (C-1'), 71.4 (C-4''), 72.9, 73.6, 74.7, 77.8 (C-3', C-2'', C-3'', C-5''), 85.2 (C-2'), 105.9 (C-1''), 111.7 (C-4), 122.9 (C-3), 132.2, 140.8 (C-2, C-5), 202.6 (COCH₃).

IV Literatur

IV Literatur:

- [1] Campbell, M.; Laherrere, J.H. *Sci. Am.* **1998**, 3, 60-65.
- [2] Evans, J. *Chem. Brit.* **1999**, 35, 8, 38-41.
- [3] Campbell, C.J.; Laherrère, J.H. The end of cheap oil. *Sci. Am.*, March **1998**, 60-65.
- [4] Klass, D.H. Fossil fuel reserves and depletion. *Biomass for Renewable Energy, Fuels and Chemicals*. Acad. Press: San Diego, 1998; pp. 10-19.
- [5] Okkerse, C.; van Bekkum, H. From fossil to green. *Green Chem.* **1999**, 107-114.
- [6] UNO Schätzung: <http://www.popin.org/pop1998.htm>.
- [7] Reinhardt, G.H. in *Energie und CO₂-Bilanzierung nachwachsender Rohstoffe*, F. Vieweg Verlagsges., Braunschweig, **1993**.
- [8] Bertram, C. *Zuckerind.* **1993**, 188, 880-885.
- [9] Fochem, H. in *Symposium Nachwachsende Rohstoffe – Perspektiven für die Chemie*, (Hrsg.: H. BML), Landwirtschaftsverlag, Münster, **1993**, S. 55-93.
- [10] Umbach, W. in *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie* (Ed. H. Eierdanz), VCH, Weinheim/New York, **1996**, S. XXIX-XLI.
- [11] Lichtenthaler F.W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 728-737.
- [12] International Sugar Organization. World sugar production 2000/2001. *Zuckerind. (Berlin)* **2001**, 126, 300, 577.
- [13] von Rybinski, W.; Hill, K. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1394-1412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1328-1345.
- [14] Biermann, M.; Schmid, K.; Schulz, P. *Starch/Stärke* **1993**, 45, 281-288.
- [15] Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 26, 2400.
- [16] Döbereiner, J.W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1831**, 3, 141-146.
- [17] Antal, M.J., Jr.; Leesomboon T.; Mok, W.S.; Richards, G.N. *Carbohydr. Res.* **1991**, 217, 71-85.
- [18] McKillip, W.J. Furan and derivatives. *Kirk-Othmer Encyclopedia Chemical Technology*, **1981**, 11, 501-527.
- [19] Cronewitz, T.; Munir, M. Fructose. *Ullmann's Encyclopedia Industrial Chemistry* **1989**, A12, 47-53.
- [20] Schiweck, H.; Munir, M.; Rapp, K.M.; Schneider B.; Vogel, M. in *Carbohydrates as Organic Raw Materials* (Hrsg.: Lichtenthaler F.W.), VCH, Weinheim, **1991**, S. 57-94.

- [21] Rapp, K.M.; Daub, J in *Nachwachsende Rohstoffe: Perspektiven für die Chemie* (Hrsg.: Eggersdorfer, M; Warwel, S.; Wulff, G.), VCH, Weinheim, **1993**, S. 183-196.
- [22] Weidenhagen, R.; Lorenz, S. *Angew. Chem.* **1957**, 69, 641.
- [23] Kunz, M. Südzucker AG, Offstein, persönliche Mitteilung **2000**.
- [24] Lichtenthaler, F.W.; Martin, D.; Weber, T.; Schiweck, H. 5-(α -D-Glucosyloxymethyl)-furfural: Preparation from isomaltulose and exploration of its ensuing chemistry. *Ger. Offen.* 3.936.522 (1989); *Liebigs Ann.* **1993**, 967-974.
- [25] Hanemann, T.; Haase, W.; Lichtenthaler, F.W. Disaccharide-derived liquid crystals. *Liquid Cryst.* **1997**, 22, 47-50.
- [26] Gandini, A.; Belgacem, M.N. Furans in polymer chemistry. *Prog. Polym. Sci.* **1997**, 22, 1203-1279, and references therein.
- [27] El Hajj, T.; Masroua, A.; Martin, J.-C.; Descotes, G. 5-Hydroxymethylfurfural and derivatives. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 855-860.
- [28] Larousse, C.; Rigal, L.; Gaset, A. Thermal degradation of 5-hydroxymethylfurfural. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1992**, 53, 111-116.
- [29] Schiavo, V.; Descotes, G.; Mentech, J. Hydrogenation of 5-hydroxymethylfurfural. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 704-711.
- [30] Elming, N.; Clauson-Kaas, N. 6-Methyl-3-pyridinol from 2-hydroxymethyl-5-aminomethyl-furan. *Acta Chem. Scand.* **1956**, 10, 1603-1605.
- [31] Leupold, E.; Wiesner, M.; Schlingmann, M.; Rapp, K. Catalytic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural. *Ger. Offen.* DE 3.826.073 (1988).
- [32] Kunz, M. 5-Hydroxymethylfurfural, a possible basic chemical for industrial intermediates. In *Inulin and Inulin-containing Crops*; Fuchs, A. Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1993**, pp. 149-160.
- [33] Piancatelli, G.; D'Auria M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867-889.
- [34] Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron* **1980**, 36, 661-663.
- [35] Adger, B.M.; Barret, C.; Brennan, J.; McKervey M.A.; Murray, R.W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1553.
- [36] Williams P.D.; LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4143-4147; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1867-1870.
- [37] S. P. Tannis, Y.H. Chuang and D. B. Head, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6147-6150.
- [38] Kuo, J.H. *J. Chin. Chem. Soc.* **1986**, 33, 95.

- [39] Chung M.I.; Szmant, H.H. *Macromolecules* **1986**, *19*, 25-32.
- [40] Jurczak, J.; Pikul, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3039-3040.
- [41] Für eine Übersicht über die verschiedenen Anwendungen heterocyclischer Verbindungen vgl. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, O. Meth-Cohn), Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol.1, und dort:
- a) Landquist, K.J. "Pharmazie", S. 143-183.
 - b) Crowley, P.J. "Agrochemikalien", S. 185-199.
 - c) Banks, B.J.; Walshe, N.D.; Witty, M.J. "Veterinärmedizin", S. 201-221.
- [42] a) Garcia Gonzales, F. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, *11*, 107-109.
- b) El Khadem, H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, *25*, 351-405.
- c) Kort, M.J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, *25*, 311-349.
- d) Williams, N.R.; Davison, B.E.; Ferrier, R.J.; Furneaux, R.H. *Carbohydr. Chem.* **1985**, *17*, 101-116.
- [43] a) Ellis, G.P. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1959**, *14*, 63-134.
- b) Ledl, F.; Schleicher, E. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 597-626; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 565-594.
- [44] BML Abschlussbericht des Verbundvorhabens Saccharosefolgechemie, Teilvorhaben 1: *N-Heterocyclen aus Zuckern*, FKZ: 93 NR 145-F.
- [45] Lichtenthaler, F.W.; Brust, A.; Cuny, E. Hydrophilic pyrroles, pyridazines and diazepinones from D-fructose and isomaltulose. *Green Chemistry* **2001**, *3*, 201-209.
- [46] Cherkasov, R.A.; Kuttyrev, G.A.; Padovik, A.N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567-2624.
- [47] Martin, D. *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt **1993**.
- [48] Streith, J.; Boiron, A.; Frankowski, A.; Le Nouen, D.; Rudyk, H.; Tschamber, T. A general one-pot synthesis of imidazolosugars. *Synthesis* **1995**, 944-946.
- [49] Brust, A. *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt **2001**.
- [50] Ohle, H.; Hielscher, M. Tetraoxybutyl-chinoxalin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 13-19.
- [51] Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2121-2124.

- [52] Chemische Synthesen zur Generierung des Glucoson **26** sind beschrieben in:
- a) Fischer, E.; Armstrong, E.F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 3141-3144.
 - b) Bayne, S. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 421-423.
 - c) Weidenhagen, R. *Z. Wirtschaftsgruppe Zuckerind.* **1937**, 87, 711.
- [53] Te-N. Liu; Wolf, B.; Geigert, J.; Neidleman, S.L.; Chin, J.D.; Hirano, D.S. *Carbohydr. Res.* **1983**, 113, 151-157.
- [54] Diehl, V.; Cuny, E.; Lichtenthaler, F.W. Conversion of D-xylose into hydrophilically functionalized pyrazoles. *Heterocycles* **1998**, 48, 1193-1201.
- [55] Oikawa, M.; Müller, C.; Kunz, M.; Lichtenthaler, F.W. Hydrophilic pyrazoles from sugars. *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 269-279.
- [56] Für eine Übersicht der verschiedenen Anwendungen heterocyclischer Verbindungen vgl. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds. Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Meth-Cohn, O.) Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol. 1, und dort:
- Landquist, J.K. „Pharmazie“, S. 143-183.
 - Crowley, P.J. „Agrochemikalien“, S. 185-199.
 - Banks, B.J.; Walshe, N.D.; Witty, M.J. „Veterinärmedizin“, S. 201-221.
- [57] Timmons, P.; Outcalt, R.; Cramp, S.; Kwiatkowski, P.; Lopes, A.; Sinodis, D.; Cain, P. (Rhône-Poulenc Agrochimie), *Eur. Pat. Appl. EP 372982* (**1990**).
[*Chem. Abstr.* **1990**, 113, P 211823k].
- [58] Patel, K.M.; Powell, J.E. (Shell Int. Res. Maatschappij B.V.), *Brit. UK Pat. Appl. GB 2214180* (**1989**).
[*Chem. Abstr.* **1990**, 112, P 118849t].
- [59] Wörther, R.H.; Jellinger, R.; Kores, D.; Tramberger, H.; Schoenbeck, R.; Kloimstein, E. (Agrolinz Agrarchemikalie GmbH), *Ger. Offen. DE 4013734* (**1991**).
[*Chem. Abstr.* **1992**, 116, P 101116m].
- [60] Kawamura, Y.; Ogura, T.; Makabe, T.; Hirata, K.; Kudo, M.; Myake, T. (Nissan Chemical Industries, Ltd.), *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 0196174* (**1989**).
[*Chem. Abstr.* **1989**, 111, P 189615d].
- [61] a) Joffe, J. (J.R. Geigy A.-G.), *Swiss 282655* (**1952**).
[*Chem. Abstr.* **1953**, 47, P 10171b].
- b) Ledl, F.; Schleicher, E. *Angew. Chem.* **1990**, 102, 597-626; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 565-594.

- [62] Myrdal, P.B.; Yalkowsky, S.H. in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, Vol. 18, Supplement 1, **1999**, S. 161-217.
- [63] *Pharmakologie und Toxikologie*, (Eds. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin/Oxford, 6. Aufl., **1996**.
- [64] Mosher, G.; Thompson, D. in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, Vol. 19, Supplement 2, **1999**, S. 49-88.
- [65] Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076.
- [66] Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.
- [67] a) Wenz, G. *Angew. Chem.* **1994**, 106, 851-870; *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1994**, 33, 803-822.
b) Hedges, A.R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035-2044.
- [68] Lichtenthaler, F.W.; Immel, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 2045-2060.
- [69] a) Richards, F.M. *Ann. Rev. Biophys.* **1977**, 6, 151-176; *Carlsberg.Res. Commun.* **1979**, 44, 47-63.
b) Connolly, M.L. *J. Appl. Cryst.* **1983**, 16, 548-558; *Science* **1983**, 221, 709-713.
- [70] a) Cramer, F. *Einschlussverbindungen*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg **1954**.
b) Saenger, W. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 343-361; Saenger W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 803-822.
- [71] Pitha, J.; Milecki, J.; Fales, H.; Pannell, L.; Uekama, K. *Int. J. Pharm.* **1986**, 29, 73-82.
- [72] Parasrampur, J. in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, Vol. 9, **1993**, S. 41-64.
- [73] Karrer, P.; Kahnt, F.W.; Epstein, R.; Jaffe, W.; Ishii, T. *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 223-233.
- [74] Mutschler, E. *Arzneimittelwirkungen*, 6. Aufl., Wiss. Verlagsges., Stuttgart, **1991**, S. 565-566.
- [75] a) Diehl, V. *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1998**.
b) Müller, C. *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1996**.

- [76] Pitha, J.; Milecki, J.; Fales, H.; Pannell, L.; Uekama, K. *Int. J. Pharm.* **1986**, *29*, 269-271.
- [77] Müller, C.; Diehl, V.; Lichtenthaler, F.W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10703-10712.
- [78] a) Bundgaard, H. *Drugs of the Future* **1991**, *16*, 443-458.
b) Christrup, L.L.; Moss, J.; Steffansen B. in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker Inc., New York/ Basel/Hong Kong, *Vol 13* **1995**, S. 39-70.
c) Silverman R.B. *Medizinische Chemie für Organiker, Biochemiker und pharmazeutische Chemiker* (Hrsg. der Übers. J. K. Seydel), VCH, Weinheim/New York/Basel, **1994**, S. 361-406.
- [79] Wilding, I.R.; Davis, S.S. in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, *Vol. 18, Supplement 1*, **1998**, S. 287-308.
- [80] a) El Khadem, H. S. *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 185-193.
b) El Khadem H.; Mohammed-Aly, M.M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4929-4932.
c) El Khadem, H.; Abdel Rahman, M.M.A. *Carbohydr. Res.* **1968**, *6*, 470-474.
d) El Khadem, H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3072-3074.
- [81] a) Whistler, R.L.; BeMiller, J.N. *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, *1*, 366-369.
b) Schwengers, D. *Carbohydrates as Organic Raw Materials* (F.W. Lichtenthaler, Ed.), VCH, Weinheim/New York, **1991**, 183-195.
c) Bourquelot, E.; Herrisey, H. *Compt. rend.* **1901**, *132*, 571-574.
- [82] a) Korger, G.; Wagner, H.-G. in *Arzneimittel: Entwicklung, Wirkung, Darstellung* (Eds. Ehrhardt, G.; Ruschig, H.), 2. Aufl., VCH, Weinheim/New York, **1972**, Vol. 2, S. 85-142.
b) *The Merck Index of Chemicals, Drugs, and Biochemicals*, 11. Aufl., **1989**, 8910.
- [83] Fabry, B. *Chem. Unserer Zeit* **1991**, *25*, 214-222.
- [84] Desai, N.B. *Parfümerie und Kosmetik* **1989**, *70*, 332-341.
- [85] Dörfler, H.-D. *Grenzflächen- und Kolloidchemie*, VCH, Weinheim/New York/Basel/Cambridge/Tokyo, **1994**.
- [86] a) Beynon, P.J.; Collins, P.M.; Doganges, P.T.; Overend, W.G. *J. Chem. Soc.* **1966**, *C*, 1131-1135.
b) Baker, D.C.; Horton, D.; Tindal, C.G. Jr. *Methods Carbohydr. Chem.* **1976**, *7*, 3-5.

- [87] Fukui, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1965**, 18, 186-188.
- [88] Sallam, M.A.E.; Louis, F.F.; Anthonsen, T.; Quartey, E.G.K. *Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 1-9.
- [89] Ohle H.; Iltgen A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, 76, 1-13.
- [90] Ohle H.; Melkonian, G.A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, 74, 279-291.
- [91] Bu-Hoi, N.P.; Vallat, J.N.; Saint, G.; Lambelin, G.L. *Chim Ther.* **1971**, 6, 245-250.
- [92] a) Monge, A.; Palop, J.A.; Ochoa de Retana, A.; Urbasos, I.; Fernandez Alvarez, E. *An. Quim., Ser. C.* **1988**, 84, 364-366; [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 153748 k].
b) Kim, H.S.; Chung, J.Y.; Kim, E.K.; Park, Y.T.; Hong, Y.S. *J. Hetrocycl. Chem.* **1996**, 33, 1855-1858.
- [93] Henseke, G. *Z. Chem.* **1966**, 6, 329-336.
- [94] a) Lichtenthaler F.W.; Cuny, E.; Martin, D.; Rönninger, S.; Weber, T. in *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, (Lichtenthaler F.W., Ed.), VCH, Weinheim/New York, **1991**, 207-246.
b) Lichtenthaler F.W.; Immel, S.; Martin, D.; Müller, V. *Starch/Stärke* **1992**, 44, 445-456.
- [95] Martin, D. *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1993**.
- [96] a) Angyal, S.J.: The Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein Transformation and Related Reactions. *Topics Current Chem.* **2001**, 215, 1-14.
b) Machida, I.; Kanaeda, J.; Miki, H.; Kubomura, S.; Toda, H.; Shirioshi, T.: Maltulose from Maltose. *Jpn. Kokai* **1971**, 73-49938; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 126744v.
c) Lichtenthaler, F.W.; Rönninger, S.: α -D-Glucopyranosyl-D-fructoses. Distribution of Furanoid and Pyranoid Tautomers in Water, DMSO and Pyridine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1990**, 1489-1497.
- [97] Montgomery, E.M.; Hudson, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 2102-2106.
- [98] U.S. Pat. 3,546,206, Dec., **1970**.
- [99] a) Mendicino, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4975-4979.
b) Carubelli, R. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 480-485.
- [100] Hicks, K.B.; Parrish, F.W. *Carbohydr. Res.* **1980**, 82, 393-397.

- [101] Zusammenfassender Review: García González, F. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, *11*, 97-143.
- [102] Kozikowski, A.P.; Lin, G.Q.; Springer, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2211-2214.
- [103] Rodrigues, F.; Canac, Y.; Lubineau, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 2049-2050.
- [104] Riemann, I.; Papadopoulos, M.A.; Knorst, M.; Fessner, W-D. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 147-154.
- [105] Moreno-Vargas, A.J.; Fuentes, J.; Fernandez-Bolamos, J.; Robina, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1283-1285.
- [106] Robles Diaz, R.; Calvo-Flores, F.; Alvarez Guardia, L. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 209-221.
- [107] García González, F.; Gomez Sanchez, A. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, *20*, 303.
- [108] a) Clauson- Kaas, N.; Elming, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867-874.
b) Maeba, I.; Suzuki, M.; Hara, O.; Takeuchi, T.; Iijima, T.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4521-4526.
c) Maeba, I.; Hara, O.; Suzuki, M.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2368-2373.
d) Maeba, I.; Takeuchi, T.; Iijima, T.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1401-1405.
e) Kraehenbuehl, K.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8595-8598.
- [109] Rozanski, A.; Bielawski, K.; Boltryk, J; Bartulewicz, D. *Rocz. AM Białystok* **1990-1991**, *35-36*, 57-63.

Lebenslauf

Name:	Stephan Rapp
Geburtstag:	01.12.1972
Geburtsort:	Bensheim
Eltern:	Bernhard Rapp Christel Rapp, geb. Würsching
Familienstand:	ledig
Aug. 1979-Juni 1983	Grundschule Einhausen
Aug. 1983-Juli 1989	Werner von Siemens Schule Lorsch, Realschule
07.07.1989	Realschulabschluss
Aug. 1989-Juni 1992	Geschwister Scholl Schule Bensheim, gymnasiale Oberstufe
Juni 1992	Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife
Juli 1992-Juni. 1993	Grundwehrdienst
Okt. 1993	Immatrikulation im Studiengang Chemie an der Technischen Universität Darmstadt
März 1996	Diplom-Vorexamen
Juli 1998	Diplom-Hauptexamen
Aug. 1998-März. 1999	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. Lichtenthaler: <i>Synthese und Eigenschaften von N-Glycosiden der Leucrose und Isomaltulose</i>
April. 1999	Dipl.-Ing.
seit Mai. 1999	Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. Lichtenthaler
Okt. 1999	Wissenschaftlicher Assistent im organisch-chemischen Praktikum

Einhausen, 04. November 2002

Stephan Rapp
Heinrich-Frey-Str. 8
64683 Einhausen

Einhausen, 04. November 2002

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Stephan Rapp
Heinrich-Frey-Str. 8
64683 Einhausen

Einhausen, 04. November 2002

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.